HLA–ANTIGENE
BEI PATIENTEN MIT PARKINSON–SYNDROMEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Heinz Peter VALDER
aus Thorr

Bonn 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0036

HLA–ANTIGENE
BEI PATIENTEN MIT PARKINSON–SYNDROMEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Heinz Peter VALDER
aus Thorr

B o n n 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Walter Gehlen
2. Gutachter: Professor Dr. med. Christian Rittner

Aus der Universitäts-Nervenklinik Bonn, Neurologie/Epileptologie
Komm. Direktor: Professor Dr. med. H. Penin

Druck: WEHLE M. - Dissertationsdruck - 5305 Witterschlick/Bonn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Privatdozent Dr. med. Walter Gehlen für die freundliche Überlassung des Themas und seine stets bereitwillige Hilfe bei der Zusammenstellung des Patientenkollektivs,
sowie Herrn Professor Dr. med. Christian Rittner für seine hilfreiche Einarbeitung und Beratung bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen.

Inhaltsübersicht

		Seite
1.	Einleitung	7
2.	Morbus Parkinson	10
	2.1. Zur Geschichte des Morbus Parkinson	10
	2.2. Epidemiologie	12
	2.3. Ätiologie und Genetik	14
	2.4. Anamnese und klinischer Befund	18
	2.5. Pathologie	23
	2.6. Biochemie	26
	2.7. Pathophysiologie	27
	2.8. Therapie	29
3.	Zu den Ergebnissen und Problemen der HLA-Forschung	34
	3.1. Die Komponenten des HLA-Systems	34
	3.1.1. Die Entdeckung der "klassischen" HLA-Antigene	34
	3.1.2. MLC-System	38
	3.1.3. Ir-Gene	39
	3.1.4. Ia-Antigene	40
	3.1.5. Komponenten des Komplement-Systems und weitere Bestandteile	41
	3.2. Zur Genetik des HLA-Systems	42
	3.3. HLA und Krankheit	45
	3.3.1. Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten	45
	3.3.2. Versuche zur Erklärung der Assoziationen	58
	3.4. Über die biologische Funktion des HLA-Systems	61

Seite

4. Eigene Untersuchungen 64
4.1. Patienten und Methoden 64
4.1.1. Krankengut und Ätiologie 64
4.1.2. HLA-Bestimmung 67
4.2. Ergebnisse 71
4.2.1. HLA-Phänotypen 71
4.2.2. Häufigkeiten der HLA-Antigene 75
4.2.3. Haplotypfrequenzen und D-Werte 81

5. Diskussion 87
5.1. Vergleich mit anderen Untersuchungen 87
5.2. Interpretation der eigenen Ergebnisse 88

6. Zusammenfassung 94

Literatur 98

1. Einleitung

Die großen und teilweise spektakulären Erfolge der Transplantationschirurgie, ebenso wie die rapide Zunahme der Erkenntnisse auf dem Feld der Tumorforschung, haben - trotz fortbestehender bedrängender Fragen hinsichtlich der Mechanismen und Reaktionen der Krebsentstehung und des Krebswachstums - der immunologischen Forschung der letzten zehn Jahre insgesamt gewaltigen Auftrieb gegeben.

Die Transplantationsimmunologie begann mit der Feststellung, daß Organtransplantate zwischen nicht verwandten Spendern abgestoßen wurden, während sie bei eineiigen Zwillingen überlebten. Bei der Transplantatabstoßung mußte es sich also um ein genetisch fixiertes Phänomen handeln. Daß die genetische Struktur des Immunsystems und die Funktion der Immungene experimentell angegangen werden konnten, ist maßgebend den Entdeckungen von DAUSSET und V. ROOD zu verdanken, die für ihre Verdienste auf dem Gebiet der Transplantationsimmunologie im Dezember 1977 in Bonn mit dem Robert-Koch-Preis ausgezeichnet wurden.

Die beiden Wissenschaftler bewiesen durch ihre Forschungsarbeit, daß auf den Leukozyten gewisse antigenetische Strukturen angesiedelt sind, die denjenigen Antigenen anderer Körperzellen entsprechen, die für die Organabstoßung verantwortlich sind. Die Abwehrreaktionen auslösenden Antigene ähneln damit den von LANDSTEINER schon Ende des letzten Jahrhunderts entdeckten Faktoren der roten Blutkörperchen, die die Differenzierung der klassischen Blutgruppen, des ABO-Systems, ermöglichten. Deshalb werden die Transplantationsantigene auch humane Leukozytenantigene (HLA) genannt.

Die Bestimmung der HLA-Antigene spielt heute eine große Rolle bei Organverpflanzungen, besonders bei der Nierentransplantation, denn je besser die Übereinstimmung der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger, um so größer sind die Chancen ei-

ner erfolgreichen Transplantation.

Die weiteren Forschungen ergaben aber, daß das HLA-System noch wesentlich komplexer ist, als ursprünglich vermutet wurde und daß es über die Transplantationsimmunologie hinaus von weitreichender biologischer Bedeutung ist. Es mehren sich heute die Hinweise darauf, daß die HLA-Antigene eng gekoppelt oder teilweise sogar identisch mit gewissen Immun-Response-Gen-Produkten sind, die bestimmen, ob ein Organismus gut oder weniger gut in der Lage ist, eine Immunität gegen infektiöse Bakterien oder Viren zu entwickeln.

Schließlich beobachtet man seit einigen Jahren die Zusammenhänge, die offensichtlich zwischen der Existenz bestimmter HLA-Antigene und der Prädisposition zu gewissen Krankheiten bestehen. Das bekannteste Beispiel ist die Assoziation zwischen Morbus Bechterew und HLA-B27: über 90 % der an dieser Krankheit leidenden Patienten tragen zugleich das Antigen HLA-B27, das damit diagnostischen Wert erlangt. Gibt also die Anwesenheit von HLA-B27 einen besonders geringen Immunschutz gegen diese spezielle Krankheit, während doch ansonsten die Kopplung mit den Immun-Response-Genen gerade vor Krankheiten schützt? Die biologische Bedeutung des HLA-Systems scheint jedenfalls nicht a priori klar zu sein.

Was nun die vorliegende Arbeit über HLA-Antigene bei Patienten mit Parkinson-Syndromen betrifft, so gibt es für eine solche Untersuchung mehrere Gründe. Zunächst ist zu sagen, daß bei Beginn dieser Arbeit im Mai 1976 noch keine Publikation über HLA-Antigene beim Parkinsonismus vorlag, daß diese Untersuchung also einmal angefertigt werden "mußte", da ja selbst eine hochgradige Assoziation, vergleichbar etwa dem Morbus Bechterew, die dann diagnostisch verwertbar gewesen wäre, nicht von vornherein auszuschließen war. Was aber den Morbus Parkinson darüber hinaus für diese Untersuchung besonders interessant machte, waren andere Gründe.

Eine Reihe von Publikationen wurde bereits bekannt, in denen wahrscheinliche oder nahezu sichere Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und neurologischen Krankheiten beschrieben sind, z.B. bei der Multiplen Sklerose, der Poliomyelitis und der Myasthenia gravis. Bei diesen Krankheiten wird eine infektiöse und/oder immunologische Ätiologie diskutiert, was für den Parkinsonismus insgesamt nicht nur nicht ausgeschlossen, sondern sogar für mindestens zwei seiner ätiologischen Formen wahrscheinlich ist.

Daß genetische Faktoren bei der Übertragung des Parkinsonismus eine Rolle spielen, wird seit langem angenommen, zumal in einigen Fällen eine familiäre Konzentration des Leidens zutage tritt. Eine wirkliche genetische Prädisposition für den Parkinsonismus sollte aber möglichst experimentell verifiziert werden, so daß es von daher angemessen erscheint, die Verteilung der Histokompatibilitätsantigene in Parkinsonpatienten zu untersuchen und zu prüfen, ob eine spezifische Verteilung bestimmter HLA-Antigene, die dominant vererbte Merkmale sind, Hinweise für eine genetische Fixierung - mindestens der familiären Form - des Parkinsonismus liefert.

Während das zweite Kapitel der vorliegenden Untersuchung den verschiedenen Aspekten der Parkinsonschen Krankheit gewidmet ist, werden im darauffolgenden Kapitel die wichtigsten Ergebnisse der HLA-Forschung und einige ihrer noch offenen Fragen diskutiert. Die Darlegung der Ergebnisse der HLA-Analyse bei 100 Parkinsonpatienten liefert das vierte Kapitel, und ein abschließender fünfter Teil versucht eine kritische Diskussion dieser Ergebnisse.

Ziel der Arbeit ist also, die Verteilung der Histokompatibilitätsantigene bei 100 Parkinsonpatienten zu analysieren und sie in Hinsicht auf einige wichtige Ergebnisse der aktuellen Parkinson- und HLA-Forschung kritisch zu würdigen.

2. Morbus Parkinson

2.1. Zur Geschichte des Morbus Parkinson

James PARKINSON veröffentlichte im Jahre 1817 seine berühmte Monographie "An Essay on the Shaking Palsy" (92), in der bereits die Hauptsymptome der später nach ihm benannten Krankheit beschrieben wurden. In den folgenden Jahrzehnten wurden aber zunächst keine weiteren Mitteilungen publiziert, bis dann in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts eine erneute Beschäftigung mit dem Krankheitsbild begann, die sich in zunächst nur wenigen, mit der Zunahme der Erkenntnisse in diesem Jahrhundert aber in einem mittlerweile unübersehbaren Ausmaß an Publikationen niederschlug. In der folgenden Übersicht werden einige der wichtigsten Daten in der Geschichte des Parkinsonismus chronologisch aufgeführt:

1817 PARKINSON publiziert "An Essay on the Shaking Palsy" (92).

1861 berichtet OPPOLZER über die erste Autopsie eines Parkinson-Kranken (90).

1867 beginnt die Ära der medikamentösen Behandlung mit der Einführung von Extrakten aus Nachtschattengewächsen in die Therapie durch ORDENSTEIN, einem Schüler CHARCOT's (vgl. 24).

1893 prägt BRISSAUD (22) die Begriffe Parkinsonismus und Parkinson-Syndrom und beschreibt wenig später erstmals die arteriosklerotisch bedingte Form des Parkinsonismus.

1913 berichtet LEWY (74) von sphärisch-hyalinen Körpern im Nucleus niger, die später unter seinem Namen als Lewy-Körper bekannt werden.

1919 entdeckt TRETIAKOFF (123) als wichtigste Ursache der Parkinsonschen Krankheit Läsionen in der Substantia nigra.

1946 wird Disipal, das erste synthetische Anti-Parkinsonsche Medikament, von SIGWALD u. Mitarb. (115) in Frankreich eingeführt, gefolgt von Parpanit, über das kurz darauf aus der Schweiz von DOMENJOZ (35) und anderen berichtet wird.

1947 führen SPIEGEL u. Mitarb. (119) am Menschen die erste stereotaktische Gehirnoperation durch, die in den folgenden Jahren bei der Behandlung des Parkinsonismus eine große Bedeutung erlangen wird.

1958 identifizieren CARLSSON u. Mitarb. (25) Dopamin in den Basalganglien im Hirnstamm und stellen einen hohen Gehalt dieses Amins in diesen Strukturen im Gegensatz zu den übrigen Gehirnpartien fest.

1959 beginnen erste Studien über die Korrelation zwischen den cerebralen Katecholaminen und dem Parkinson-Syndrom. EHRINGER und HORNYKIEWICZ (38) zeigen, daß der Dopaminwert im Gehirn von Parkinsonisten vermindert ist, und BARBEAU u. Mitarb. (12) machen wenig später auf die reduzierte Dopaminausscheidung im Urin des Parkinsonisten aufmerksam. Diese Erkenntnisse führen bald zur Entwicklung der L-Dopa-Therapie.

1960 verabreichen DEGKWITZ u. Mitarb. (34) als erste L-Dopa, um einen durch Reserpin ausgelösten Parkinsonismus zu behandeln.

1961 wenden BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ (20) L-Dopa erfolgreich, zunächst intravenös, bei Parkinsonkranken an. Großes Interesse findet L-Dopa aber erst, als es in den folgenden Jahren oral gegeben werden kann, die entsprechenden Berichte von BARBEAU (11) sowie von COTZIAS u. Mitarb. (29) finden weltweite Beachtung.

1969 berichten SCHWAB u. Mitarb. (108), daß Adamantinpräparate, die ursprünglich als Grippemittel Verwendung gefunden haben, die Parkinsonsymptomatik deutlich bessern, womit weitere therapeutische Möglichkeiten eröffnet werden.

2.2. Epidemiologie

Statistische Untersuchungen über die Häufigkeit des Vorkommens, die Verteilung sowie über die Sterblichkeitsziffern der Parkinsonschen Krankheit sind bis heute nur schwierig auszuführen. Nach SIEGFRIED (113) fehlt vor allem die nosologische Einheit, d.h. die Krankheit, welche diagnostiziert ist, wird entweder als Morbus Parkinson, als Parkinsonismus, Parkinson-Syndrom, Tremor senilis oder fälschlich als Dyskinesie, Hyperkinesie usw. beschrieben, so daß es möglicherweise mehr Fälle gibt, als man annimmt. Ferner ist zu bedenken, daß ein bestehender Parkinsonismus als typisch chronisches Leiden häufig bei Tod infolge hinzugetretener akuter Krankheit auf der Todesurkunde unerwähnt bleibt. Daher sind Mortalitätswerte schwierig zu interpretieren: nicht der Parkinsonismus, sondern seine Komplikationen (Kachexie, Pneumonie usw.) führen zum Tode.

Nach einer Veröffentlichung der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 1955 (zit. n. 113) zeigten die Sterblichkeitsziffern für Morbus Parkinson in den verschiedenen Ländern große Unterschiede: 1953 lagen die farbige Bevölkerung der USA und die Japaner mit 0,4/100000 am niedrigsten, während Frankreich mit 3,8/100000 die Sterbetafel anführte.

Auch die Morbiditätsziffern lieferten große Unterschiede. SIEGFRIED (113) fand in einer Zusammenstellung der Morbiditätsziffern aus der Literatur eine Diskrepanz der Angaben zwischen 61,0 ‰ der Bevölkerung (aus einer New Yorker Psychiatrischen Anstalt) und 0,3 ‰ (aus Kanada). Diese Zahlen zeigen, wie stark solche Untersuchungen abhängen von der Population, ihrem Alter (Parkinsonismus ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters) und ihren Begleiterkrankungen. Hinsichtlich der Verhältnisse in Deutschland glaubt VÖLLER (125), daß man von einer Gesamtzahl von 150000 bis 200000 Parkinsonkranken ausgehen könne, was 2,5 - 3,3 ‰ entspricht. VÖLLER beobachtet darüber hinaus noch eine steigende Tendenz dieser Zahlen, die er im Zusammenhang mit der

steigenden Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung sieht. "Es darf somit festgestellt werden, daß die Parkinsonkranken derzeit die größte geschlossene Krankheitsgruppe innerhalb des neurologischen Fachgebietes darstellen."

Immerhin dürfte heute die Ansicht von POSKANZER und SCHWAB (zit. n. 113), daß ab 1980 der Parkinsonismus als häufige neurologische Krankheit keine Rolle mehr spielen werde, als widerlegt gelten. Diese Ansicht stützte sich auf die Vorstellung, daß auch heute noch die meisten Parkinsonerkrankungen Folgezustände der Encephalitis lethargica-Epidemien der Jahre 1917 - 1927 darstellten und daß nach dem Aussterben der damals exponierten Bevölkerungsgruppe der Parkinsonismus entsprechend abnehmen müßte. Diese Annahme war nie unwidersprochen geblieben. DUVOISIN u. Mitarb. (37) wiesen darauf hin, daß bereits vor dieser Epidemie Parkinsonismus eine häufige neurologische Erkrankung gewesen sei und kein Grund bestehe anzunehmen, daß sich dies ändern werde. Parallel zum vorübergehenden Vorherrschen des postencephalitischen Parkinsonismus fand sich nach FELDHUES und BRUNE (42) von 1920 bis 1924 ein vorübergehendes Absinken des mittleren Erkrankungsalters aller Parkinsonpatienten auf 28,8 Jahre; es stieg dann in den folgenden Jahren an und betrug schließlich zwischen 1965 und 1969 58,5 Jahre. Dem entspricht, daß heute der postencephalitische Parkinsonismus gegenüber den anderen Hauptformen nur noch von untergeordneter Bedeutung ist.

Die Untersuchungen zum Erscheinungsalter des Parkinson-Syndroms verweisen also auf die unterschiedliche Ätiologie. Insgesamt gilt Parkinsonismus aber heute als eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Von 115 Fällen von HARTMANN-VON MONAKOW (52) erkrankte die Mehrzahl von 82 Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, lediglich bei 24 Kranken begann das Leiden vor dem 50., bei 9 nach dem 60. Lebensjahr. Nach den Ergebnissen einer Untersuchung von GEHLEN (49), dessen Kollektiv 306 Patienten mit einer Parkinson'schen Krankheit umfaßt, beginnt die Erkran-

kung durchschnittlich mit 56,9 Jahren.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung wird in der Literatur meist von einem Überwiegen männlicher Parkinsonkranker berichtet, nach KOCH (69) etwa im Verhältnis 1,6 zu 1,0, was um so erstaunlicher erscheint, als die Frauen in fortgeschrittenem Alter in der Bevölkerung überwiegen.

2.3. Ätiologie und Genetik

Die Probleme der Ätiologie des Parkinsonismus sind bis heute noch kontrovers. Die drei Hauptformen, die überwiegend heute diagnostiziert werden, sind die idiopathische, die arteriosklerotische (vaskuläre) und die postencephalitische Form. Die meisten Autoren glauben, daß es daneben noch eine Reihe anderer Ätiologien gibt: die familiären, toxischen, traumatischen, infektiösen und medikamentösen Fälle. Problematisch und zweifelhaft bleibt dagegen bei allen Formen die sichere ätiologische Diagnose, die vor allem auf Anamnese und klinischem Bild beruht. Wäre es beispielsweise nicht denkbar, daß alle Formen des Parkinsonismus letztlich viral bedingt sind, wie POSER u. Mitarb. (97) postulierten, daß uns bei den postencephalitischen Fällen das Agens bekannt zu sein scheint (Encephalitis lethargica), während es bei den übrigen Formen "noch" unbekannt ist?

Hinsichtlich der Erblichkeit, die erstmals 1880 von LEROUX (73) als ätiologischer Faktor in die Diskussion eingebracht wurde, werden von den Autoren z.T. sehr unterschiedliche Standpunkte vertreten. ALLAN (5) glaubte, in 2/3 aller von ihm beobachteten Fälle eine dominante Vererbung zu finden; MJÖNES (79 u. 80) berichtete über sein schwedisches Krankengut von einer familiären Belastung bei 41 % der idiopathischen, bei 19 % der arteriosklerotischen und bei 42 % der postencephalitischen Fälle. Er vermu-

tete eine monohybrid autosomal dominante Vererbung. Wäre es demzufolge unzulässig, eine eigene familiäre Form den anderen Formen gegenüberzustellen?

KEHRER (65 u. 66), der sich auf das Krankengut der Universitätsklinik Münster stützte, konnte bei mindestens 15 % der Patienten mit Parkinson-Syndrom die Vererbung als ätiologischen Faktor sichern und hielt auch die dominante Vererbung für die wahrscheinlichste. Aber auch nach KEHRER ließ sich nicht immer sicher entscheiden, wie viele der Fälle "ausschließlich" erblich und wie viele bei entsprechender Bereitschaft vorwiegend durch äußere Schädigungen verursacht wurden. SCARPALEZOS (106) stellte drei Hypothesen als mögliche Ursachen für familiäres Vorkommen des Parkinsonismus auf: 1. familiärer Parkinsonismus als Folge einer familiären Ansteckung mit Encephalitis lethargica, 2. erblicher Parkinsonismus, 3. familiäres Vorkommen des Parkinsonismus verschiedener Ätiologien bei Vorliegen einer erblichen Anlageschwäche der Basalganglien. Für SCARPALEZOS gibt es also zweifelsfrei auch Fälle von heredo-familiärem Parkinsonismus, allerdings rechnet er nur mit einer Häufigkeit von 4 %.

Der idiopathische Parkinsonismus (die eigentliche Parkinsonsche Krankheit oder Paralysis agitans) wird in der Literatur im allgemeinen als erblich bedingte Krankheit aufgefaßt (vgl. 65, 66, 69, 79, 80), deren autosomal dominanter Erbgang allerdings nur mit schwacher Penetranz einhergeht. Daher ist der Erbgang für eine Differentialdiagnose im Einzelfall ungeeignet. So wird heute allgemein ein idiopathischer Parkinsonismus nicht aufgrund des Erbganges, sondern dann angenommen, wenn alle übrigen ätiologischen Formen ausgeschlossen werden können; eine hereditäre Form wird demgegenüber dann vermutet, wenn - unabhängig von möglichen anderen ätiologischen Hinweisen - eindeutige familiäre Häufungen der Krankheit anzutreffen sind.

Gewisse Unsicherheiten ergeben sich auch bei der Diskussion einer arteriosklerotischen bzw. vaskulären Form des Parkinsonismus.

CRITCHLEY (30) definierte erstmals 1929 das Bild des arteriosklerotischen Parkinson-Syndroms. Die besonderen Unterschiede zum idiopathischen Parkinsonismus liegen nach CRITCHLEY vor allem im oft plötzlichen Beginn der Symptome, im rascheren und schubförmigen Verlauf der Erkrankung, im höheren Lebensalter der Patienten und vor allem im häufigeren Nachweis zusätzlicher Symptome wie pyramidaler Zeichen, psychischer Alterationen, Demenz und zerebraler Herdsymptome. Eine besondere arteriosklerotische Ursache des Parkinsonismus ist aber oft in Zweifel gezogen worden. Nach SCOTT und NETSKY (109) kann Arteriosklerose und Parkinsonismus gleichzeitig auftreten, ein ursächlicher Zusammenhang lasse sich nicht beweisen.

Hinsichtlich des postencephalitischen Parkinsonismus ist zu erwähnen, daß diese Form sich meist im jüngeren Lebensalter manifestiert - nach SIEGFRIED (113) im Durchschnitt mit 31,7 Jahren -, daß sie mit meist schwachem Tremor und typischerweise mit Augensymptomen auftritt. Auch im Zusammenhang mit anderen Infektionen kann gelegentlich ein Parkinson-Syndrom entstehen: ALBERT (2) nennt z.B. Lues, Typhus, Malaria und Fleckfieber als potentielle Auslöser.

Über die Möglichkeit des toxisch verursachten Parkinson-Syndroms besteht heute Einigkeit. Mangan-, Quecksilber- und Schwefelkohlenstoffvergiftungen werden genannt (113). Das gleiche gilt für das durch Psychopharmaka auslösbare Parkinson-Syndrom, das aber im allgemeinen nach Absetzen des Medikamentes reversibel ist.

Auch die tumoröse Verursachung eines Parkinson-Syndroms wird heute kaum mehr bestritten. BLOCQ und MARINESCO (21) beschrieben 1894 als erste einen Tumor der Substantia nigra, der ein halbseitiges Parkinson-Syndrom der Gegenseite auslöste. Nach SIEGFRIED (113) handelt es sich bei den für das Parkinson-Syndrom verantwortlichen Tumoren in 62 % der Fälle um Meningeome.

Um die Frage einer traumatischen Verursachung des Parkinson-Syndroms hat es seit PARKINSON (92), der selbst einen solchen Fall erwähnt, sehr viele Kontroversen gegeben. Die Klärung einer möglichen Kausalität zwischen Trauma und nachfolgendem Parkinson-Syndrom ist vor allem von praktischem Interesse im Versicherungs- und Rentenwesen. Die Ansicht von PATRICK und LEVY (93) wird immer wieder zitiert, daß das Trauma nicht als eigentliche Ursache für die Erkrankung angesehen werden könne, daß es vielmehr einen Locus minoris resistentiae schaffe und so das Parkinson-Syndrom aus seiner Latenz heraushebe.

Folgende Tabelle 1 der Ätiologien der Parkinsonschen Krankheit wurde von SIEGFRIED (113) aus der Literatur zusammengestellt und hier um zwei jüngere Veröffentlichungen erweitert.

Tabelle 1

Ätiologien der Parkinsonschen Krankheit nach verschiedenen Autoren (in Prozenten)

	id	po	tr	ar	to	tu	lu	me	fa	an
BROMAN, 1963 Göteborg	75	9		15						
DUVOISIN, 1962 New York	85,3	14,7								
GARLAND, 1952 Leeds	57	32		4			2			
GARLAND, 1955 England	41	31		21						
KURLAND, 1958 Rochester		9		35					16	
MJÖNES, 1949 Schweden	59,5	7,3		9,3					29,1	
POLLOCK, 1966 Wellington		8,4		30				0,7	3	
SIEGFRIED, 1968 Zürich	62,8	31,4	2,3	1,7	1,0	0,6	0,1	0,1	7,9	
GEHLEN, 1975 Bonn (49)	66,1	4,8	0,7	10,7	0,7	0,7	0,7		5,9	9,7
FISCHER, 1978 Frankfurt (45)	93		(2 % seltene Formen)						5	

In Tabelle 1 bedeutet id= idiopathisch, po=postencephalitisch, tr=traumatisch, ar=arteriosklerotisch, to=toxisch, tu=tumorös, lu= luetisch, me=medikamentös, fa=familiäre Belastung und an= andere ätiologische Formen (Parkinson-Syndrom bei Systematrophien und bei depressivem Syndrom als Hauptmorbus).
Die Tabelle zeigt das eindeutige Überwiegen der idiopathischen Form, deren Ätiologie als unbekannt gilt.

Die Kriterien zur ätiologischen Einteilung des eigenen Patientengutes werden im 4. Kapitel (Eigene Untersuchungen) näher erörtert.

2.4. Anamnese und klinischer Befund

Anamnese und klinischer Befund bilden die Grundlage für Diagnose und Differentialdiagnose des Parkinsonismus, dazu auch, wie oben erwähnt, die Grundlage für die ätiologische Diagnose. Zu den klassischen Kardinalsymptomen gehört die Parkinson-Trias Akinese, Rigor und Tremor. Daneben imponieren noch andere somatische und psychische Symptome.

Akinese: Zu den akinetischen Erscheinungen gehört zunächst die Beeinträchtigung der primären Bewegungsautomatismen, z.B. starre Mimik, seltener Lidschlag, das Drehen des Kopfes zugleich - "en bloc" - mit Schultern und Rumpf, der langsame und harzige Ablauf aller Bewegungen. Dadurch erhalten die Kranken den Aspekt steifer Holzpuppen (84). Die Bewegungsarmut äußert sich ferner in Mikrographie, in leiser und monotoner Sprache und im Mangel an Ausdrucks- und Mitbewegungen, z.B. im fehlenden Mitschwingen der Arme beim Gehen. Als paradoxe Kinesie bezeichnet man die Erscheinung, daß, im Gegensatz zur üblichen Bewegungshemmung, beispielsweise unter dem Einfluß heftiger Emotionen der Parkinsonkranke plötzlich rasch gehen oder flüssig und lebhaft sprechen kann (84).

Rigor: Die Zunahme des extrapyramidalen Tonus äußert sich als Rigor. Die muskuläre Rigidität kann als ein zunehmender Widerstand zur passiven Bewegung definiert werden. Sie zeigt sich im konstant wächsernen oder zähflüssigen Widerstand während der ganzen Dauer einer passiven Bewegung eines Gliedmaßenabschnittes (113, 84), wodurch sie leicht vom Spasmus differenziert werden kann. Die beim Parkinsonkranken beobachtete abnorm starke Anspannung von Muskeln, die dazu dient, am Ende einer passiven Bewegung die eingenommene Haltung zu fixieren, wird als Zunahme des Haltetonus definiert. Daneben zeigt sich eine Zunahme des Antagonistentonus: beim plötzlichen Wegfall eines Widerstandes, gegen den ein Muskel angespannt worden war, wird die Bewegung durch die ebenfalls abnorm angespannten Antagonisten übertrieben brüsk abgebremst, vgl. "head-dropping test" nach WARTENBERG (128). Zur typischen Haltung des Parkinsonkranken sei erwähnt, daß er leicht nach vorne geneigt, mit etwas flektierten Knien und etwas angewinkelten Ellenbogen steht, wobei diese Körperhaltung auch beim Gehen beibehalten wird (84). Das Zahnradphänomen, welches NEGRO (86) erstmals 1901 beschrieb, ist ebenfalls ein typisches Rigiditätsmerkmal. Wenn man passiv ein Gelenk, etwa das Handgelenk, bewegt, kommt es zu ruckartigen Widerstandserhöhungen und zu ihrer Überwindung, was den Eindruck erweckt, als ob die Gelenkflächen aus zwei Zahnrädern bestünden.

Tremor: Wegen dieses augenfälligsten, aber keineswegs obligaten Symptoms wurde die Krankheit von PARKINSON (92) als "shaking palsy" bezeichnet. Es handelt sich um einen Ruhetremor wechselnder Intensität mit einer Frequenz von 4-8/sec, der besonders die distalen Extremitätenabschnitte befällt. Die rhythmischen Bewegungen der Finger erinnern dabei oft an "Pillendrehen" oder "Geldzählen" (84). Der Tremor wird aber nicht nur in den Extremitäten lokalisiert. Er breitet sich früh auf das Gesicht, besonders auf Lippen und Zunge, sowie die Massetermuskulatur aus, wodurch der Eindruck fortgesetzten Schwätzens entstehen kann (113). Emotionen verstärken das Zittern, im Schlaf

verschwindet es. Anspannung, Extremstellung der Gelenke sowie intendierte Bewegungen verringern den Tremor (84).

Andere somatische Symptome: Neben der beschriebenen Symptomentrias sind - bei den verschiedenen Autoren in wechselndem Umfang - viele andere Beschwerden und Behinderungen des Parkinsonkranken genannt worden. Neben den bereits erwähnten Störungen von Schrift und Sprache kommt es manchmal zu Atemstörungen infolge mangelhafter Thoraxelastizität und muskulärer Hypertonie oder infolge anderer Störungen (113); mangelhafte Frequenz und Atemtiefe geben so möglicherweise den Nährboden für gefährliche Pneumonien. Die im vorigen Kapitel erwähnten Augensymptome beim postencephalitischen Parkinsonismus unterteilt SIEGFRIED (113) in Störungen

a) der Augenzubehöre (Lider und Tränen): seltener Lidschlag, Verkleinerung der Lidspalte, Lidtremor, okulopalpebrale Asynergie, Blepharospasmen und lakrymale Hypersekretion,

b) der äußerlichen okulären Motilität, die den okulogyren Krisen entsprechen (die Patienten haben während Minuten bis Stunden einen zwanghaft nach oben gerichteten Blick, gelegentlich auch den Kopf nach hinten geneigt),

c) der innerlichen okulären Motilität, die aus Veränderungen der Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz bestehen,

d) des okulären Tonus, die als okuläre Hypotonie beschrieben wurde.

Schmerzen und Akathisie können als erste Zeichen der Erkrankung vorkommen, und Deformationen an Händen und Füßen können zu Verwechslungen mit rheumatischen Arthritiden Anlaß geben. Wichtig, weil besonders unangenehm und behindernd, sind, besonders bei der postencephalitischen Form, die vegetativen Begleiterscheinungen des Parkinson-Syndroms: starker Speichelfluß, enormes Schwitzen, Hitzewallungen, abnorm starke Talgsekretion bis zum Salbengesicht (84).

Psychologische und psychopathologische Befunde: MÜLLER-FAHLBUSCH (83) kritisierte das Mißverhältnis, das in der Vergangenheit zwischen der Untersuchung neurologischer und psychopathologischer Aspekte beim Parkinsonkranken bestand. In seiner umfangreichen Monographie widme SIEGFRIED nur wenig mehr als eine Seite den "psychischen Symptomen". Dabei sei das Befinden und der psychopathologische Befund für den Kranken selbst und für die Behandlung so wichtig, daß eine intensive Beschäftigung damit dringend geboten erscheine.

JACOB (59) und FÜNFGELD (48) untersuchten die psychopathologischen Aspekte bei stereotaktisch operierten Kranken, MÜLLER-FAHLBUSCH (83) erhob ausführlich psychologische und psychopathologische Befunde an Parkinsonkranken, ebenso GEHLEN (49), der vor allem auch die psychopathologischen Erscheinungen bei der modernen medikamentösen Therapie mit L-Dopa und Adamantin berücksichtigte.

Depressive Syndrome: MÜLLER-FAHLBUSCH (83) fand bei Durchsicht seiner Krankenblätter in 13 % die Angabe, daß der Kranke depressive Symptome zeige. GEHLEN (49) berichtete sogar von 40,1 % seiner Patienten, daß sie an depressiven Verstimmungen litten. Auch das Auftreten endogener Depressionen liege deutlich über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung.

Antriebsarmut: Wichtig ist in diesem Zusammenhang die von HAUPTMANN (53) 1926 getroffene Unterscheidung von Akinese und Antrieb, weil man großen Täuschungen erliege, wenn man den Antrieb eines Parkinsonkranken aus seiner Motorik beurteile. Schlimmer sei der Zustand, wenn dem Mangel an Antrieb seelische Vorgänge zugrunde lägen. MÜLLER-FAHLBUSCH (83) fand bei 29 % seiner Patienten die Angabe, daß der Kranke eine deutliche Antriebsarmut zeige. Die Einführung der modernen L-Dopa-Therapie gibt aber denjenigen Autoren recht, die beim Parkinsonismus im allgemeinen eine rein motorische Hemmung vermutet haben, denn bei nur wenigen Patienten - solchen mit depressiver Symptomatik

und anderen psychischen Störungen - bleibt der Antriebsmangel nach medikamentöser Behandlung bestehen (83).

Zwangsphänomene: Die Verbindung von Schauanfällen und Zwangsdenken ist im Rahmen des postencephalitischen Parkinsonismus früher oft beschrieben worden - vgl. Lit. bei MÜLLER-FAHLBUSCH (83) -, verliert aber offensichtlich heute, besonders unter L-Dopa-Therapie, zunehmend an Bedeutung (49).

Psychosen: Delirante Syndrome und Verwirrtheitszustände traten im Krankengut von MÜLLER-FAHLBUSCH (83) bei etwa 3 %, Halluzinationen bei etwa 1 % der Patienten auf. Demgegenüber hat die Entwicklung von Psychosen in den letzten Jahren immer größere Beachtung gefunden, seit viele Autoren - vgl. Lit. bei GEHLEN (49) - von akut psychotischen Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie berichteten. Bei 18 von 89 Patienten unter L-Dopa-Therapie beobachtete GEHLEN (49) Psychosen unterschiedlicher Ausprägung. Auch Adamantinpräparate zeigten in zwei Fällen psychotische Nebenwirkungen.

Wie im vorigen Kapitel diskutiert wurde, sind die ätiologischen Vorstellungen zum Parkinson-Syndrom keineswegs einheitlich, und Versuche, eine für jede Ätiologie des Parkinsonismus spezifische Symptomatologie herauszuarbeiten, sind auch unbefriedigend geblieben (83). Ein wichtiges, in vielen Fällen wohl entscheidendes Hilfsmittel für die ätiologische Zuordnung bleibt die Anamnese: "Tatsächlich ist die Anamnese für den Kliniker bis heute die wichtigste Methode zur ätiologischen Einordnung eines Parkinsonismus (83)."

Trotz dieser Vorbehalte sei in folgender Tabelle 2 die schematische Darstellung der klinischen Erscheinungen im Zusammenhang mit der Ätiologie, die SIEGFRIED (113) zusammengestellt hat, zum Abschluß dieses Kapitels eingefügt.

Tabelle 2

Schematische Darstellung der klinischen Erscheinungen im Zusammenhang mit der Ätiologie (id, po, ar, to, tu, me - vgl. S. 18)

	id	po	ar	to	tu	me
Erscheinungsalter	55 - 60 J.	alle	>60 J.	alle	alle	alle
Erste klin. Erscheinungen	Tremor	Rigor, Amimie	Rigor	Akinesie	verschieden	Akinesie-Hypertonie Hyperkinese-Hypertonie
Tremor	+++	+	+	+	+	je nachdem
Rigor	+	+++	+++	++	+	+++
Akinesie	+	+++	++	+++	+	je nachdem
Sialorrhöe	+	+++	+	+	±	±
Augenkrämpfe bukkolinguale Dyskinesien	±	+++	±	±	±	je nachdem
Psychische Störungen	+	++	+++	++	+	++
Liquor	normal	Am Anfang oft Eiweißvermehrund u. Pleiozytose	normal	normal	normal	normal

2.5. Pathologie

Die erste Autopsie eines Parkinson-Kranken, von der OPPOLZER (90) im Jahre 1891 berichtete, ergab eine apoplektische Zyste im Thalamus. Nachdem andere Forscher - z.B. BRISSAUD (22) - Ende des vorigen Jahrhunderts Veränderungen in den Stammganglien als pathologisches Substrat des Parkinsonismus beschrieben

hatten, wurde die Schädigung der Substantia nigra als zentralem anatomischen Befund bei Morbus Parkinson erst vollständig im Jahre 1919 durch TRETIAKOFF (123) bestätigt. TRETIAKOFF berichtete u.a. von dem konstanten Auftreten des Pigmentverlustes, der Zellhypertrophie, der Entartung der Kerne und dem Erscheinen der Lewy-Körper. Die Beobachtungen TRETIAKOFFS wurden in den folgenden Jahren im wesentlichen bestätigt, teils aber auch wieder in Frage gestellt. Nach JELLINGER (60) bildet "die Schädigung der schwarzen Nigrazone mit Ausfall melaninhaltiger Neurone ... das wesentliche und konstanteste, aber nicht ausschließliche anatomische Substrat der meisten Formen des Parkinson-Syndroms". Andere Strukturen, z.B. Globus pallidus, Locus coeruleus, Substantia innominata können oft befallen sein. Außerdem zeigen sich Fälle nigraler Degeneration in Abwesenheit von Parkinsonismus. Zu den häufigsten pathologischen Befunden zählen nach SCOTT und NETSKY (109): unspezifische Neurodegeneration, Neurofibrillengewirre, intrazytoplasmatische Inklusionskörper, Zerstörung des Myelins und Gliose.

JELLINGER (60) betont, daß infolge mangelnder Spezifität der Gewebsbefunde beim Parkinson-Syndrom eine Untergliederung in die verschiedenen Formen nur unter Berücksichtigung morphologischer "und" klinisch-anamnestischer (ätiologischer) Daten möglich sei. Die Morphologie des postencephalitischen und etwa des idiopathischen Parkinsonismus entspreche dem Bild eines einfachen Neuronenschwundes mit Gliose nach Art "atrophisierender Prozesse". Unterschiede bestünden nur in der Schwere und Topik der Nigraläsion, nicht-obligaten uncharakteristischen Zellphänomenen und akzidentellen extranigralen Läsionen.

In der folgenden Tabelle 3, die auszugsweise aus JELLINGER (60) übernommen ist, werden einige regelmäßig zu beobachtende histopathologische Veränderungen in ihrer Zuordnung zu den wichtigsten ätiologischen Formen aufgeführt.

Tabelle 3

Histopathologie der wichtigsten Parkinson-Formen
aus JELLINGER (60)

Läsion	idiopathischer Parkinsonismus	senil-vaskulärer Parkinsonismus	postencephal. Parkinsonismus
Schädigung Z. compacta nigrae	inkomplette fokale Verödung, Gliose	vaskul. Herde Stat. lacun. Zyst. Nekrosen	schwere, subtotale Verödung u. diff. Gliose
Topik der Nigraläsion	f o k a l ventr. kaudal	f o k a l gefäßabhängig	d i f f u s
Lewy-Körper	über 90 %	gelegentlich	selten
Neurofibr. Degenerat.	selten	gelegentlich	häufig
Extranigrale Läsionen	gelegentlich Neuronenausfall + Lewy-Körper L. coer., dors. Vaguskern	häufig Stat. lacunar. Stammgl. mult. vaskul. Hirnläsionen	häufig Verödung, Gliose L. coer., Hirnnervenkerne u. Hirnstammhaube

posttraumatischer Parkinsonismus (selten!):

1. prim. traumat. Nigraläsion - Schuß/Hirnstamm Nigrakontusion
2. sek. traumat. Nigraläsion - vaskul. Tentoriumeinklemmungsnekrosen
3. Boxer-Encephalopathie - neurofibr. Deg. Hirnstamm

toxische Parkinson-Formen:

1. Mangan-Encephalopathie: diffuse Gliose, Pallidum-Nigra-Läsion
2. CO-, CS_2-Intox., Narkosekomplikation, Sym. Pallidum-Nigra-Nekrosen
3. Neuroleptikakomplikationen: Caudatumläsion, neuroax. Dystrophie

2.6. Biochemie

Die chemische Impulsübertragung im extrapyramidalen System erfolgt vor allem durch die beiden Transmittersubstanzen Acetylcholin und Dopamin. Das Rückmeldesystem zwischen Substantia nigra und Striatum, das sog. striato-nigro-striäre System, das die Synthese des Dopamin regelt, aber beide Transmittersubstanzen benutzt, umfaßt einmal die cholinerge strionigrale Bahn, zum anderen die dopaminerge nigro-striäre Bahn. Die melaninhaltigen Nervenzellen in der Pars compacta der Substantia nigra bilden den Ursprung der dopaminergischen Bahn, deren Axone durch die Capsula interna zu den Kernen des Neostriatums ziehen. Dort, in Nucleus caudatus und Putamen, konnte nach BERTLER (14) eine besonders hohe Konzentration des zerebralen Dopamin festgestellt werden. Die hemmende Funktion des dopaminergen Systems auf das Striatum steht aber nach HORNYKIEWICZ (55) normalerweise in physiologischem Gleichgewicht mit dem erregenden cholinergen System.

Im Jahre 1960 führten EHRINGER und HORNYKIEWICZ (38) erstmalig den Nachweis, daß der Dopamingehalt im Nucleus caudatus und Putamen des Parkinsonisten nur etwa 1/10 der sonst meßbaren Menge betrage. Nach dieser grundlegenden Entdeckung folgte eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen - vgl. Lit. in SIEGFRIED und JELLINGER (113, 60) -, welche bestätigten, daß dem Parkinsonismus offenbar ein Ausfall des dopaminergen Systems, damit eine Verarmung an striärem Dopamin und ein Überwiegen des cholinergen Systems zugrunde liegt, deren Ausmaß mit dem Verlust an melaninhaltigen Nervenzellen der Substantia nigra übereinstimmt. "Experimentelle Unterbrechung der nigrostriären Bahn durch Läsionen in der Mittelhirnhaube mit sekundärem Nigrazellausfall gehen klinisch mit Hypokinese und Tremor, biochemisch mit Reduktion des striären Dopamin und der anatomischen Läsion proportionaler Aktivitätsabnahme der Dopamin-synthetisierenden Enzyme im Striatum sowie mit Degeneration der Dopamin-haltigen Nervenendigungen im Striatum einher

... Wesentliche pathophysiologische Grundlage des Parkinsonismus ist somit ein durch Nigraschädigung bzw. Degeneration des nigro-striären Systems bedingtes striäres Dopamin-Mangelsyndrom (60)."

Nach AGNOLI u. Mitarb. (1) kann die Parkinsonsymptomatik durch zwei Balancestörungen erklärt werden: Akinese und Rigor entstehen durch eine Balancestörung zwischen Dopamin und Acetylcholin, der Tremor durch eine Balancestörung zwischen Serotonin und Histamin, wobei Histamin zuungunsten des Serotonins vermehrt ist.

Indem diese Vorstellungen die verschiedenen Angriffspunkte pharmakogener Beeinflussungsmöglichkeiten aufdecken, bilden sie die Grundlage der modernen medikamentösen Therapie.

2.7. Pathophysiologie

Welche pathophysiologischen Mechanismen im einzelnen die drei Kardinalsymptome des Parkinsonismus (Rigor, Tremor, Akinese) verursachen und wie die Pathophysiologie des Parkinsonismus in seiner Gesamtheit erklärt werden kann, gehört zu den schwierigsten Problemen des Krankheitsbildes, die hier nur kurz gestreift werden können. Ausführlich diskutiert wurde dieses Thema u.a. auf dem Fourth Symposium of Parkinson's Disease im Jahre 1972 (114, dort auch Lit.).

Rigor: Durch die Annahme zweier Regelkreise kann die Homöostase des Muskeltonus besser erklärt werden (vgl. 49). Ein Funktionskreis reguliert die Muskellänge. Er besteht aus den Gammamotoneuronen, welche die intrafusalen Spindelmuskelfasern versorgen, aus den Anulospiralendigungen und den Ia Fasern, die über die Hinterwurzeln zu den kleinen tonischen Alpha$_2$-Vorderhornzellen ziehen. Diese sind für die Induktion des Muskeltonus verantwortlich. Ein zweiter Regelkreis ist für die Re-

gulation der Muskelspannung zuständig. Er besteht aus den Spannungsrezeptoren (Golgi-Organe der Sehnenendigungen), den Ib-Fasern, sowie den doldenartigen Rezeptoren der Muskelspindeln und den zugehörigen II-Fasern, die über Zwischenneurone die motorischen Vorderhornzellen beeinflussen. Beim Rigor besteht nach allgemeiner Auffassung eine verminderte Aktivität der Gamma- und eine vermehrte Aktivität der Alphamotoneuronen. Dadurch kommt es zu einem Überwiegen des zweiten Regelkreises. Es handelt sich beim Rigor um eine peripher ausgelöste Funktionsstörung, die ihrerseits jedoch zentral bedingt ist und zwar durch Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems. Durch Fortfall des hemmenden Einflusses der Substantia nigra auf das exzitatorische innere Pallidumglied werden dem Kortex (Area 6 aα) vermehrt Impulse zugeführt, was eine verstärkte Aktivitätsvermittlung vom Kortex aus über die kortikospinal absteigende Pyramidenbahn auf die Alpha-Motorik zur Folge hat (vgl. 39). Als Folge der vermehrten Alpha-Motoneuronenaktivität wird von zahlreichen Autoren bei Rigor eine elektromyographisch nachweisbare Ruheaktivität beschrieben (vgl. 50).

Tremor: Der durch alternierende Innervationsstöße in Agonist und Antagonist entstehende Tremor kann möglicherweise mehrere pathophysiologische Ursachen haben. Eine Hypothese geht davon aus (vgl. 84), daß durch die Pyramidenbahn oder durch eng benachbarte motorische Fasern dauernd Ruheimpulse an die Vorderhornganglienzellen gesandt werden, welche die letzteren in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzen. Einer somit vorhandenen Tendenz zur synchronisierten Entladung wirken aber hemmende Einflüsse entgegen, die aus dem Corpus-striatum-Substantia-nigra-System, durch Vermittlung der retikulospinalen Bahnen an die Vorderhornganglienzellen gelangen. Bei Ausfall dieser letzteren Impulse bricht die Synchronisierungstendenz der Ganglienzellen durch und führt zu einem rhythmischen Ruhetremor. Für die Richtigkeit dieser Deutung spricht die Tatsache, daß willkürliche Pyramidenbahnimpulse eine Desynchronisierung bewirken und daß der Tremor bei Willkürbewegungen ver-

schwindet. Ebenso kann er durch verschieden lokalisierte Läsionen von der Hirnrinde bis zum Rückenmark zum Verschwinden gebracht werden (z.B. Stereotaxie, Pyramidenbahndurchtrennung im Rückenmark usw.).

Akinese: Nach SIEGFRIED (113) ist die Akinese bis heute der geheimnisvollste und der am schwierigsten erklärbare pathologische Mechanismus des Parkinsonismus. Die Hemmung der Bewegungen könne zum Teil durch die Rigidität erklärt werden, sie könne aber nicht die alleinige Ursache der Hypokinese sein, denn Rigidität und Hypokinese könnten oft unabhängig voneinander in verschiedenen Körperteilen auftreten. Vor jeglicher Bewegung habe das Gehirn eine Vielzahl afferenter Synthese- und ebenso eine Vielzahl efferenter Aktivierungsleistungen zu vollziehen, so daß die pathophysiologische Grundlage einer Akinese nicht leicht analysiert und interpretiert werden könne.

2.8. Therapie

Die erste wirksame Therapie wurde 1867 durch ORDENSTEIN (vgl. 24), einem Schüler CHARCOT's, in Paris eingeführt. ORDENSTEIN verwandte zur Behandlung des Parkinsonkranken Belladonnaalkaloide. Aber erst die Entwicklung synthetischer Antiparkinsonmittel, die 1946 mit der Einführung von Disipal (115) und Parpanit (35) begann, setzte das Signal für eine zweite Etappe der medikamentösen Behandlung des Parkinsonismus.

Nachdem SPIEGEL u. Mitarb. (119) im Jahre 1947 die ersten stereotaktischen Hirnoperationen durchgeführt hatten, eröffneten sich in den folgenden Jahren auch von dieser Seite bedeutende therapeutische Möglichkeiten, die in einigen Fällen - vor allem bei gegen Parkinsonmittel resistentem Tremor - auch heute noch indiziert sind (49, 113).

Eine neue Ära in der medikamentösen Therapie des Parkinsonismus begann 1959-60 mit biochemischen Untersuchungen an Gehirnen Parkinsonkranker und mit der Entdeckung des verminderten Dopamingehaltes in bestimmten Arealen der Stammganglien durch EHRINGER und HORNYKIEWICZ (38), was bald zu einer neuen therapeutischen Maßnahme führte: zur Substitutionstherapie mit L-Dopa (11, 20, 29, 34). Heute stehen dem Therapeuten im wesentlichen drei große Stoffgruppen zur Verfügung, deren sinnvolle Kombination sich u.U. als notwendig erweist: 1. die Anticholinergica, 2. die L-Dopa-Präparate und 3. die Adamantin-Präparate.

1. Anticholinergica. Diese Gruppe ist in der Parkinsontherapie am längsten bekannt. Die Belladonnaalkaloide blieben bis 1945 die Hauptmedikamente in der Behandlung des Parkinsonismus, aber erst durch die Einführung einer Vielzahl synthetischer Präparate konnte der Therapeut besser die individuelle Symptomatik ins Auge fassen und Mittel verordnen, die jeweils die geringsten störenden Nebenwirkungen zeigten. Wegen ihrer einfachen Handhabung und der Möglichkeit ihrer Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln finden die Anticholinergica auch heute noch in großem Umfang Verwendung (49). Nach VÖLLER (124) beeinflussen diese Präparate durchweg den Rigor besser als den Tremor, während die Akinese durch sie nicht zu bekämpfen ist. Diese Wirkung findet möglicherweise dadurch eine Erklärung, daß sie das gestörte Dopamin-Acetylcholin-Gleichgewicht im Striatum durch Hemmung der cholinergischen Synapsen wieder herzustellen versuchen (vgl. Abb. 1), wodurch die gesteigerte Aktivität des Alpha-Systems vermindert wird, so daß der Rigor, aber weniger der Tremor und kaum die Akinese abnimmt. Als wichtigste Nebenwirkungen der Anticholinergica sind zu nennen (49, 124): Glaukomanfälle bei Kranken mit erhöhtem Augeninnendruck und engem Kammerwinkel, Miktionsstörungen besonders bei bestehendem Prostataleiden, Erhöhung der zerebralen Krampfbereitschaft und delirante Zustandsbilder bei Patienten mit Hirngefäßsklerose.

2. L-Dopa-Therapie. Die Dopaminverarmung in den Basalganglien kann seit Einführung der Substitutionstherapie durch BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ (20) therapeutisch gut beherrscht werden. Da aber Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht zu passieren vermag, wird die natürliche Dopaminvorstufe L-Dopa eingesetzt, die im Organismus zu Dopamin decarboxyliert wird. Der gezielte Einsatz der L-Dopa-Präparate wirkt nach VÖLLER (124) vor allem gegen das deletärste Symptom des Parkinson-Syndroms, die Akinese. Bei sachgerechter Anwendung und entsprechender Auswahl der Kranken, bei denen bevorzugt das Zielsymptom Akinese vorliegen sollte, sei in ca. 70 % der Fälle mit sehr guten bis dramatischen, bisher nicht gekannten Erfolgen zu rechnen. KAPP und LEICKERT (64) berichteten von günstiger Beeinflussung der Bradykinese bei 68,6 % der Patienten, darüber hinaus wurde aber auch in 65,9 % der Rigor und in 53,6 % der Tremor gebessert. In genügender Menge und über längere Zeit oral zugeführt, kann L-Dopa also fast sämtliche Symptome des Parkinson-Syndroms beseitigen. Kurzanwendungen - wie i.v. Injektionen - wirken dagegen fast ausschließlich auf die Akinese. Den hypothetischen Wirkungsmechanismus von Anticholinergica und L-Dopa auf Rigor und Akinese haben KAESER u. Mitarb. (63) durch folgende Abbildung 1 anschaulich zu machen versucht.

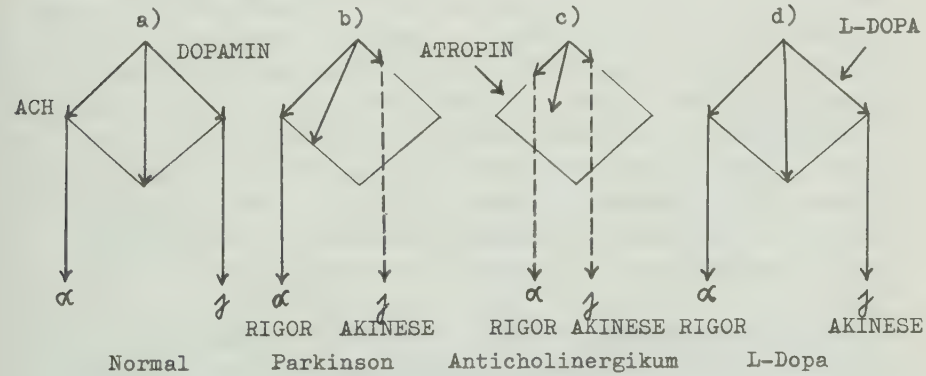


Abb. 1: Hypothetischer Wirkungsmechanismus von Anticholinergica und L-Dopa auf Rigor und Akinese. a) Gleichgewicht zwischen bahnenden (Acetylcholin?) und hemmenden (Dopamin) Über-

trägersubstanzen, zwischen Alpha- und Gamma-System. b) Verminderung von Dopamin führt zum Überwiegen des Alpha-Tonus (Rigor) und zur Abnahme des Gamma-Tonus (Akinese). c) Wird durch Anticholinergica das Überwiegen der Alpha-Aktivität vermindert, so stellt sich ein relatives Gleichgewicht "auf tieferem Niveau" ein: der Rigor nimmt ab. d) Wird die Dopaminmenge in den Stammganglien erhöht, so stellt sich (im günstigsten Fall) das Alpha/Gamma-Gleichgewicht wieder auf normalem Niveau ein und Rigor und Akinese verschwinden - aus KAESER u. Mitarb. (63) -.

Als unerwünschte Nebenwirkungen bei L-Dopa werden vor allem genannt (49, 124): Die Wirkungsverstärkung von Sympathikomimetika, gastrointestinale Störungen, psychiatrische Komplikationen (Manifestation bereits latent vorhandener Psychosen), choreoathetoide Hyperkinesien und hypotone Kreislaufregulationsstörungen.

EISENLOHR und GEHLEN (40) wiesen darauf hin, daß ein gewisser Blutdruckabfall und eine Erniedrigung der Pulsfrequenz auch durch die Anwendung eines Kombinationspräparates (L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer) nicht zu verhindern seien.

Derartige Kombinationsbehandlungen wurden in den letzten zehn Jahren in zunehmendem Maße durchgeführt. Oral zugeführtes L-Dopa wird durch die Decarboxylasen des Darmepithels, der Leber, der Niere und des Gefäßendothels abgebaut, daher müssen große Mengen eingenommen werden, um einen vollen therapeutischen Effekt zu erzielen. Durch die zusätzliche Gabe eines Decarboxylasehemmers, der die Decarboxylierung von L-Dopa zum Dopamin extrazerebral quantitativ hemmt und dadurch intrazerebral verstärkt (124), ergeben sich mehrere Vorteile: Reduktion der L-Dopa-Dosis auf etwa 1/5, dadurch Minderung der gastrointestinalen Beschwerden und rascherer Wirkungseintritt.

3. Adamantin-Präparate. Seit 1969 SCHWAB u. Mitarb. (108) von der guten Wirkung von Adamantinpräparaten beim Parkinsonismus berichtet haben, findet dieses Präparat weltweite Anwendung. Die Wirkung von Adamantinpräparaten soll insgesamt geringer sein als die von L-Dopa; andererseits sind die Nebenwirkungen

meist ebenfalls schwächer ausgeprägt (49). Bei Patienten, die wegen irreversibler Veränderungen im Striatumbereich auf L-Dopa nicht mehr ansprechen, scheint Adamantin noch gelegentlich therapeutische Effekte zu erzielen. Auch die parkinsoneigentümliche sog. Bradyphrenie soll unter Adamantin günstig beeinflußt werden (124).

Von den anderen Behandlungsverfahren, etwa der Krankengymnastik und Psychagogik, deren Bedeutung für einen erfolgreichen Behandlungsverlauf von allen verantwortlichen Therapeuten immer wieder betont wird - was sich auch wiederspiegelt in der Publikation zahlreicher praktischer Ratgeber, die der alltäglichen Lebensführung des Kranken und seiner Bezugspersonen gewidmet sind und ihnen als Leitfaden an die Hand gegeben werden (z.B. 125) -, von diesen wichtigen therapeutischen Möglichkeiten kann hier nicht weiter die Rede sein.

3. Zu den Ergebnissen und Problemen der HLA-Forschung

3.1. Die Komponenten des HLA-Systems

3.1.1. Die Entdeckung der "klassischen" HLA-Antigene

Als Begründer der HLA-Forschung gilt DAUSSET, der im Jahre 1958 erstmals ein HLA-Antigen auf der Oberfläche von Leukozyten entdeckte (31). Dieser Entdeckung ging folgende Beobachtung voraus: Patienten, die eine größere Zahl von Bluttransfusionen erhalten hatten, zeigten - im Gegensatz zu nicht transfundierten Patienten - Leukoagglutinine in ihren Seren. Daher konnten diese Antikörper keine Autoantikörper, sondern nur Iso- bzw. Alloantikörper sein, die durch in Transfusionen übertragene Isoantigene hervorgerufen worden waren. DAUSSET beobachtete, daß sieben polytransfundierte Patienten, die diese Isoantikörper in ihren Seren trugen, bei 60 % der französischen Bevölkerung die Leukozyten zur Agglutination brachten. Er bezeichnete das für die Antikörperbildung verantwortliche Leukozytenisoantigen als MAC, heute HLA-A2 und -A28.

VAN ROOD fand Anfang der sechziger Jahre weitere leukozytäre Antigene und entdeckte ferner, daß dieselben Antigene fast allen menschlichen Geweben anhaften (99). Es sind dieselben Antigene, die für die Verträglichkeit der Gewebe verschiedener Individuen untereinander von entscheidender Bedeutung sind, die als die auslösenden Faktoren für den Immunmechanismus der Transplantatabstoßung anzusehen sind. Daher werden sie Histokompatibilitäts- bzw. Transplantationsantigene genannt. Sie sind Strukturmerkmale an der Zelloberfläche praktisch aller bisher untersuchter kernhaltiger Zellen einschließlich der Leukozyten, die wegen ihrer leichten Zugänglichkeit für den Nachweis der Antigene besonders gut geeignet sind; und unter ihrem Namen

ist das Histokompatibilitätsantigensystem erst eigentlich bekannt geworden: HLA-System = human leucocyte antigen system.

Die Entdeckung weiterer Antigene und die eingehende Beschäftigung mit Bevölkerungs- und Familienstudien ließ die Forscher Mitte der sechziger Jahre vermuten, daß diese Antigene genetisch eng verbunden sind bzw. ein und demselben genetischen System angehören. KISSMEYER-NIELSEN u. Mitarb. präsentierten 1968 ein erstes Modell der genetischen Struktur des HLA-Systems (68), das in den folgenden Jahren durch andere Autoren Unterstützung fand und heute im wesentlichen folgendermaßen beschrieben wird: Auf dem Chromosom Nr. 6 werden zwei benachbarte Genorte angenommen, HLA-A und HLA-B. Zwischen beiden wird ein in den letzten Jahren entdeckter dritter Genort, HLA-C, lokalisiert. Die von diesen Genorten kodierten Antigene sind die klassischen HLA-Antigene, die auf allen kernhaltigen Zellen und den Thrombozyten des Menschen nachgewiesen werden können.

Mit Thrombozyten als Antigenquelle und mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion hatten schon Anfang der sechziger Jahre SHULMAN u. Mitarb. die Typisierung der HLA-Antigene vorgenommen (111 u. 112). Aber die für diesen Test benötigten starken Seren waren nicht in ausreichender Menge verfügbar, so daß die Typisierung der Antigene im großen Stil erst möglich wurde, als 1964 TERASAKI und MC CLELLAND den empfindlicheren Mikrolymphocytotoxicitätstest einführten (121), der in verschiedenen Abwandlungen seine beherrschende Rolle in der serologischen HLA-Typisierung bis zur gegenwärtigen Zeit behalten hat. Die klassischen HLA-Antigene sind also "serologisch definierbare" oder "serologically detectable" Antigene, weshalb sie auch SD-Antigene genannt werden. Sie werden im Laboratorium identifiziert mit Hilfe spezifischer Antiseren, welche die Fähigkeit besitzen, mit dem Antigen zu reagieren und dabei diejenigen Lymphozyten zu agglutinieren, die das Antigen tragen. In Gegenwart von Komplement werden die betroffenen Lymphozyten abgetötet. Die Bestimmung der Lymphocytotoxicität zur Analyse der SD-Antigene ist heute die Methode der Wahl (vgl. dazu weiter Kap. 4.1.2.).

Wir kennen heute mindestens 17 HLA-A-Antigene, mindestens 19 HLA-B-Antigene und mindestens 5 Antigene, die dem dritten Locus (HLA-C) zuzurechnen sind. In Tabelle 4 ist das klassiche HLA-System mit alter und neuer Bezeichnung (neue WHO-Nomenklatur) dargestellt.

Tabelle 4

Die neue WHO-Nomenklatur des klassischen HLA-Systems (zit. n. 120)

HLA-A (= 1. Genort, SD_1 oder LA)		HLA-B (= 2. Genort, SD_2 oder FOUR)		HLA-C (= 3. Genort, SD_3 oder AJ)	
neu	alt	neu	alt	neu	alt
HLA-A1	HLA-1	HLA-B5	HLA-5	HLA-CW1	T1
HLA-A2	HLA-2	HLA-B7	HLA-7	HLA-CW2	T2
HLA-A3	HLA-3	HLA-B8	HLA-8	HLA-CW3	T3
HLA-A9	HLA-9	HLA-B12	HLA-12	HLA-CW4	T4
HLA-A10	HLA-10	HLA-B13	HLA-13	HLA-CW5	T5
HLA-A11	HLA-11	HLA-B14	W14		
HLA-A28	W28	HLA-B18	W18		
HLA-A29	W29	HLA-B27	W27		
(HLA-AW23	W23)	HLA-BW15	W15		
(HLA-AW24	W24)	HLA-BW16	W16		
(HLA-AW25	W25)	HLA-BW17	W17		
(HLA-AW26	W26)	HLA-BW21	W21		
HLA-AW30	W30	HLA-BW22	W33		
HLA-AW31	W31	HLA-BW35	W5		
HLA-AW32	W32	HLA-BW37	Ty		
HLA-AW33	W19.6	(HLA-BW38	W16.1)		
(HLA-AW34	Malay 2)	(HLA-BW39	W16.2)		
(HLA-AW36	Mo)	HLA-BW40	W10		
(HLA-AW43	BK)	(HLA-BW41	Sabell)		
		(HLA-BW42	MWA)		

Die in Klammern gesetzten Spezifitäten der Tabelle 4 blieben in der vorliegenden Untersuchung unberücksichtigt (vgl. Kap. 4.2.1.). Allerdings stellen einige Antigene nur weitere Differenzierungen bereits länger bekannter Spezifitäten dar; so ist HLA-AW23 und -AW24 in HLA-A9 enthalten, ebenso HLA-AW25 und -AW26 in HLA-A10 und HLA-BW38 und -BW39 in HLA-BW16.
Wenn aus früheren Publikationen Angaben über HLA-Antigene in diese Arbeit aufgenommen wurden, so sind sie - falls die oben wiedergegebenen oder noch ältere Bezeichnungen verwandt wurden - unmittelbar in die neue WHO-Nomenklatur übertragen worden.

Das rapide wachsende Interesse der Forscher am HLA-System war darin begründet, daß man einmal glaubte, im HLA-System das Haupthistocompatibilitätssystem des Menschen entdeckt zu haben, zum anderen aber auch Grund hatte zu hoffen, nun Gewebe von nicht-verwandten Personen transplantieren zu können, nachdem ihre HLA-Identität nachgewiesen wäre. In Experimenten mit Hauttransplantaten und besonders bei Nierenübertragungen zwischen HLA-identischen Geschwistern erreichte man in der Tat weit längere Überlebenszeiten der Transplantate als zwischen HLA-differenten Geschwistern. Bei nicht-verwandten Individuen waren die Ergebnisse allerdings enttäuschend: Transplantate zwischen HLA-identischen nicht-verwandten Personen überlebten kaum länger als zwischen HLA-differenten nicht-verwandten Personen. Das führte zu der Vermutung, daß offensichtlich die HLA-Kompatibilität alleine nicht ausreicht, um einen histocompatiblen Spender zu bestimmen. Für die Individualität des Gewebes mußten weitere Faktoren verantwortlich sein.

Tatsächlich entdeckte man in der gleichen Region des Chromosoms Nr. 6, in der die genetischen Determinanten für die klassischen HLA-(SD)Antigene lokalisiert sind, nach und nach weitere Determinanten, die die Individualität des Gewebes mitbestimmen (vgl. Abb. 2): das MLC-System, die Ir-Gene, die Ia-Antigene, Komponenten des Komplement-Systems und weitere Bestandteile. Möglicherweise birgt das Chromosom Nr. 6 in dieser Region noch andere, teils erforschte, teils vielleicht noch unentdeckte Determinanten. Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, daß es bei der Benennung der verschiedenen Komponenten nicht zu widersprüchlichem Gebrauch und zu Verwechslungen kommt: einige Forscher reservieren den Begriff HLA für die beschriebenen klassischen HLA-Antigene, die von den drei Genorten (HLA-A, -B und -C) kodiert werden. Andere Forscher meinen, daß der Begriff HLA alle genannten Faktoren decken sollte, die ja verwandte Funktionen zu haben scheinen und alle von Genen kodiert werden, die in enger Nachbarschaft zu den ABC-Genen liegen. Andere Bezeichnungen sind vorgeschlagen worden, um das Gesamtsystem zu benennen,

z.B. ARMS = Antigen-Rezeptor-Mediator-System, weil dieses System sowohl Antigene als auch Immunantworten (Ir-Gene) - also Rezeptoren - wie auch bestimmte Immunmediatoren (d.h. Faktoren der Komplementkaskade) kontrolliert (15, 120). Aber da auch diese Versuche kaum das Gesamtsystem erfassen, hat man es bei dem ursprünglichen Begriff HLA-System belassen und faßt darunter, in Übereinstimmung mit dem WHO-Nomenklaturkomitee von 1975, alle Faktoren des Systems zusammen.

3.1.2. MLC-System

Wenn Lymphozyten von zwei genetisch unterschiedlichen Individuen miteinander vermischt und kultiviert werden, so stimulieren sie einander zur Teilung und zur Bildung unreifer Lymphoblasten (mixed lymphocyte culture). Diese MLC-Reaktion wird dadurch verursacht, daß die Lymphozyten sowohl "Antigene" als auch Rezeptoren für fremde "Antigene" auf ihrer Oberfläche tragen - wobei noch nicht eindeutig geklärt ist, ob die "Antigene" tatsächlich Antigene sind in dem Sinne, daß sie Antikörper hervorrufen (120). Während nun genetisch unterschiedliche Individuen die Stimulation hervorrufen, bleibt sie bei der Mischung und Kultivierung von Lymphozyten HLA-identischer Geschwister aus. Damit ist erwiesen, daß die Faktoren, die für die Stimulation im MLC-Test verantwortlich sind, von Genen innerhalb des HLA-Genkomplexes kodiert werden, wenn sie auch mit den HLA-Genen selbst nicht identisch sind; das zeigt allein schon die Tatsache, daß unverwandte Individuen, die weitgehend HLA-identisch sind, dennoch meist MLC-Stimulation zeigen.

Nach SVEJGAARD u. Mitarb. (120) sind gegenwärtig etwa 10 der MLC-Antigene (= HLA-D-Antigene) bekannt, wie Tabelle 5 zeigt, und bisher wurde kein Individuum gefunden, das mehr als zwei dieser Antigene trägt.

Tabelle 5

Die neue WHO-Nomenklatur des MLC-Systems (zit. n. 120)

HLA-D (= MLC, LD_1)	
neu	alt
HLA-DW1	LD-101
HLA-DW2	LD-102
HLA-DW3	LD-103
HLA-DW4	LD-104
HLA-DW5	LD-105
HLA-DW6	LD-106
	LD-107
	LD-108
	Sa.2
	Blank

Die vermutete Position des MLC- oder LD-Locus (lymphocyte-defined) innerhalb des HLA-Genkomplexes auf Chromosom Nr. 6 zeigt Abbildung 2. Der MLC-Test liefert also die praktisch verwertbare Korrelation zwischen Ausmaß der Stimulation und Ausmaß der Histokompatibilitätsunterschiede bzw. zwischen Ausmaß der Stimulation und dem Überleben sowie der Funktionsfähigkeit solider Gewebetransplantate. Eine Übereinstimmung in den menschlichen Histokompatibilitäts-Loci setzt daher nach SELL (110) sowohl HLA-Identität als auch eine negative Lymphozyten-Mischkultur voraus.

3.1.3. Ir-Gene

Im Bereich des MLC-Locus auf Chromosom Nr. 6 müssen noch weitere Loci angenommen werden, die spezifische Immunantworten gegen bestimmte Bakterien, Viren oder andere Antigene mobilisieren. Diese "Immune-response"-(Ir-)Gene sind nach MC DEVITT und BODMER (77) bei einer Anzahl von Vertebraten in ihrem analog aufgebauten HLA-Genkomplex bereits einwandfrei nachgewiesen. Aus die-

sen Arbeiten scheint hervorzugehen, daß die Ir-Gene die spezifischen Funktionen der T-Lymphozyten, die zellulär-vermittelte-Immunität sowie die Ig G-Antikörper-Produktion gegen spezifische Antigene kontrollieren.

Wenn die Ir-Gene beim Menschen auch noch als hypothetisch gelten, so scheint doch das Auftreten spezifischer Antikörper bei bestimmten Krankheiten (z.B. M. Addison, M. Basedow, Diabetes mellitus) in signifikanter Assoziation mit der Gegenwart bestimmter HLA-Antigene dieser Hypothese eine starke Stütze zu geben (120). Auch jüngste Untersuchungen von DE VRIES u. Mitarb. (127) bestärken die Vermutung, daß die Ir-Gene bei der Entwicklung spezifischer infektiöser Krankheiten eine entscheidende Rolle spielen: DE VRIES entdeckte, daß Personen mit einem bestimmten HLA-Antigenmuster vom Leprabazillus infiziert wurden, während Personen mit einem anderen HLA-Antigenmuster, die in gleichem Maße dem Bazillus ausgesetzt waren, eine schützende Immunität entwickelten. Den einen fehlten also möglicherweise die Ir-Gene, die bei den anderen in Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen den Immunschutz gewährten.

Die meisten bisher beobachteten Assoziationen zwischen den hypothetischen Ir-Genen bei bestimmten Krankheiten und dem HLA-System beziehen sich auf HLA-B- oder HLA-D- (= MLC-) Antigene, was vermuten läßt, daß die Ir-Gene zwischen den B- und D-Loci oder in ihrer Nachbarschaft lokalisiert sind (vgl. Abbildung 2).

3.1.4. Ia-Antigene

Bei Versuchen mit Mäusen, die immunisiert werden sollten durch Zellen anderer Mäuselinien, die nur in den Ir- und MLC-Genen differierten, nicht jedoch in den klassischen SD-Antigenen, hat sich gezeigt, daß sich Antikörper gegen B-Lymphozyten des Gebers bilden. Die Antigene, die diese Antikörperbildung provozieren,

werden "Immune region-associated (Ia) antigens" genannt, weil sie durch Gene kodiert werden, die sehr nahe bei den Ir-Genen lokalisiert sind. Die Immunisierungsversuche sind mittlerweile auch am Menschen mit dem gleichen Ergebnis spezifischer Antikörperbildung durchgeführt worden. Auf diese Weise hat man drei verschiedene Ia-Antigene definiert, die stark mit drei MLC-Antigenen assoziiert (120), eventuell sogar mit ihnen identisch sind, zumal sie wie diese vornehmlich auf B-Lymphozyten und Monozyten anwesend sind (vgl. auch Abbildung 2).

3.1.5. Komponenten des Komplementsystems und weitere Bestandteile

Durch die Beobachtung des Fehlens - oder herabgesetzter Konzentrationen - bestimmter Faktoren des Komplementsystems in gewissen Individuen sind einige Forscher veranlaßt worden, die genetischen Grundlagen solchen Mangels näher zu untersuchen. So hat sich gezeigt, daß besonders die Faktoren C2, C4 und C8 genetisch eng mit dem HLA-System verbunden zu sein scheinen. Das gleiche gilt für den Properdin-Faktor B (GBG = glycin-rich beta -glucopeptid). Ferner sind Assoziationen zwischen Blutgruppensystemen der Erythrozyten und bestimmten HLA-Antigenen entdeckt worden. Es bestehen enge Korrelationen zwischen den Bg-Blutgruppenantigenen und HLA, so zwischen Bg^a-Antigen und HLA-B7, zwischen Bg^b und B17 sowie zwischen Bg^c und A28. Des weiteren scheinen das Erythrozyten-Antigen Chido und das Erythrozyten-Antigen Phosphoglucomutase (PGM_3) eng mit dem HLA-System verbunden zu sein (15, 120).

Möglicherweise ist die Aufschlüsselung der HLA-Region auf Chromosom Nr. 6 mit den letztgenannten Faktoren noch immer nicht erschöpft. BERTRAMS (15) bezeichnet diesen Chromosomenbezirk als "HLA-Super-Gen", denn dieser Bezirk erfüllt eine Vielzahl immunologischer Funktionen und scheint von zentraler biologischer Bedeutung für die Erhaltung der individuellen und spezies-

spezifischen Integrität zu sein. Die Abbildung 2, "HLA-Super-Gen", gibt also möglicherweise erst ein vorläufiges Bild.

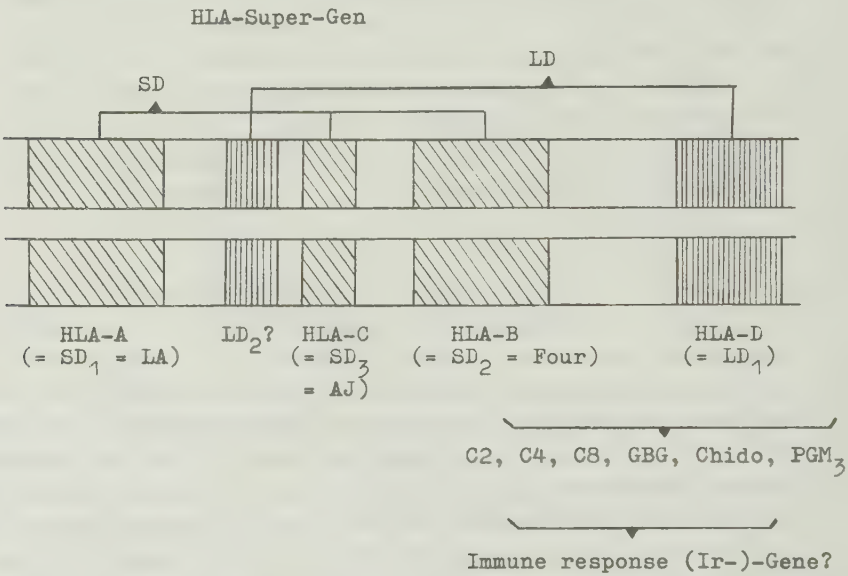


Abb. 2: Das Arrangement der Gene innerhalb der HLA-Region auf Chromosom Nr. 6 nach BERTRAMS (15). Der Ia-Locus (Loci?) ist identisch oder nahe benachbart dem D-Locus, und die Ir-Loci sind wahrscheinlich eng mit Ia verbunden (120).

3.2. Zur Genetik des HLA-Systems

Die Zahl der definierten Leukozytenantigene ist seit DAUSSET's Entdeckung rapide gewachsen, so daß wir heute, wie oben erwähnt, über 40 leukozytäre Antigene kennen: dem ersten Locus gehören mindestens 17, dem zweiten mindestens 19 und dem dritten Locus mindestens 5 verschiedene Allele an. Über die Frequenzen der verschiedenen HLA-Antigene (= Phänotypfrequenz) und über die Frequenzen der korrespondierenden Gene (= Genotypfrequenz) informiert Tabelle 6. Die Zahlen wurden durch BERTRAMS

u. Mitarb. (18) in einer Studie an tausend klinisch gesunden Blutspendern des Ruhrgebietes ermittelt. Es handelt sich um eine der jüngsten und umfangreichsten Untersuchungen zur Verteilung der HLA-Antigene in der deutschen Bevölkerung.

Tabelle 6

HLA-Phänotyp- und Genfrequenzen bei 1000 Blutspendern. Die Antigene AW30, AW31 und BW16 konnten nur bei 239 weiteren Personen definiert werden (18).

HLA-Antigen	Phänotypfrequenz *	Genfrequenz
HLA-A-Serie		
HLA-A1	0,289	0,1568
HLA-A2	0,510	0,3000
HLA-A3	0,288	0,1562
HLA-A9	0,183	0,0961
HLA-A10	0,108	0,0555
HLA-A11	0,100	0,0513
HLA-A28	0,068	0,0346
HLA-A29	0,040	0,0202
HLA-AW30	0,029	0,0148
HLA-AW31	0,025	0,0126
HLA-AW32	0,033	0,0166
"0"		0,0853
HLA-B-Serie		
HLA-B5	0,142	0,0737
HLA-B7	0,260	0,1398
HLA-B8	0,205	0,1084
HLA-B12	0,218	0,1157
HLA-B13	0,043	0,0217
HLA-B14	0,068	0,0346
HLA-B18	0,100	0,0513
HLA-B27	0,097	0,0497
HLA-BW15	0,150	0,0780
HLA-BW16	0,063	0,0319
HLA-BW17	0,079	0,0403
HLA-BW21	0,044	0,0222
HLA-BW22	0,036	0,0182
HLA-BW35	0,172	0,0901
HLA-BW40	0,137	0,0710
"0"		0,0534

* 0,28 $\hat{=}$ 28 %
0,51 $\hat{=}$ 51 % etc. (vgl. Tabelle 10)

Die Zahlen der Tabelle 6 weichen nicht wesentlich von denjenigen ab, die in anderen Untersuchungen an der deutschen Bevölkerung ermittelt wurden (vgl. dazu Kapitel 4.2.).

Die HLA-Antigene werden auf dominante Weise vererbt. Als Vererbungseinheit gilt der Haplotyp, ein Begriff, der von CEPELLINI u. Mitarb. (27) eingeführt wurde, um zu verdeutlichen, daß je ein Gen des ersten und ein Gen des zweiten Locus gemeinsam vererbt werden. So erhält jedes Individuum - hinsichtlich der ersten und zweiten Serie - vier der klassischen HLA-Antigene, je zwei aus dem väterlichen und aus dem mütterlichen Haplotypen. Da die beiden HLA-Loci durch Crossing-over getrennt werden können, bildet jedes Allel des ersten Locus mit jedem Allel des zweiten Locus einen Haplotypen. Wenn man in jedem Locus ein noch unentdecktes Allel in Rechnung stellt, kommt man zu einer Zahl möglicher verschiedener Haplotypen von $18 \times 20 = 360$.

Die Zahl möglicher HLA-Genotypen in einer Gesamtpopulation kann nach der Formel $\frac{n(n+1)}{2}$ berechnet werden, wobei n die Zahl aller möglichen Haplotypen darstellt. Die möglichen Haplotypen der beiden ersten Serien ergeben danach schon eine Anzahl möglicher Genotypen von 64980. Stellt man ferner den in den letzten Jahren entdeckten dritten Genort (HLA-C) mit 5 Allelen in Rechnung, so können 1620900 verschiedene Genotypen auftreten. Die Wahrscheinlichkeit eines völligen Übereinstimmens zwischen zwei nicht-verwandten Personen ist daher etwa eins in eineinhalb Millionen (vgl. 110).

Es hat sich aber gezeigt, daß bestimmte Allele häufiger auftreten, während andere seltener sind (vgl. Tabelle 6). Das gleiche gilt für die Vererbungseinheit, den Haplotypen. Folgende Haplotypen treten bei weißen Völkern besonders häufig auf: A1-B8, A2-B12, A2-BW40, A3-B7 (vgl. dazu Kapitel 4.2.). Hervorzuheben ist die überragend hohe Frequenz des Haplotyps A1-B8, der fünfmal häufiger auftritt als erwartet wird, denn bei dieser Kom-

bination sind relativ seltene Antigene beteiligt, die aber um so häufiger gemeinsam (assoziiert) auftreten: ungefähr 80 % aller B8-Positiven besitzen auch A1, obwohl dieses Antigen nur mit einer Frequenz von knapp 30 % in der Bevölkerung auftritt.

Es handelt sich also um eine ungleiche Verteilung, ein Kopplungsungleichgewicht, das trotz der Tatsache auftritt, daß die HLA-Loci durch Crossing-over immer wieder getrennt werden. Die Ursache des signifikanten Kopplungsungleichgewichtes für eine Anzahl von Haplotypen ist bisher nicht restlos geklärt. Es ist nicht bekannt, inwieweit Selektion, Migration und Vermischung von Populationen sowie genetischer Zufall (genetic drift) oder eine Kombination all dieser Faktoren an der Entstehung des Ungleichgewichtes beteiligt sind. Es ist jedoch klar, daß eine einmal eingetretene Störung des Kopplungsgleichgewichtes um so langsamer wieder abgebaut wird, je enger die Kopplung zwischen den untersuchten Loci ist (3).

Betrachtet man die enge Nachbarschaft aller Determinanten des HLA-Super-Gens (vgl. Abb. 2), so ist leicht klar, daß Kopplungsungleichgewichte auch in Bezug auf die anderen Komponenten des HLA-Systems - HLA-D, Ir- und Ia-Gene usw. - erwartet werden können; und weitere starke Assoziationen - nicht nur paarweise Assoziationen, sondern auch Dreifachassoziationen - sind in der Tat schon vielfach beschrieben worden: z.B. A23-B12-CW4 und B18-D2-C2^{o} = "Superhaplotypen" (vgl. 120).

3.3. HLA und Krankheit

3.3.1. Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten

Seit der Entdeckung des ABO-Blutgruppensystems im Menschen sind viele Versuche unternommen worden um festzustellen, ob es - mindestens statistisch - Beziehungen gibt zwischen diesen Blut-

gruppen und bestimmten Krankheiten. Die bekanntesten Beispiele solcher Assoziationen sind die zwischen Duodenalulcera und Blutgruppe O sowie zwischen Magencarcinom und Blutgruppe A. Eine Reihe anderer Assoziationen sind gefunden worden (126), die sich allerdings als relativ schwach erwiesen haben.

Nach der Entdeckung der Leukozyten- bzw. Gewebsantigene eröffnete sich den Forschern ein neues Feld: Eine fast unüberschaubare Zahl von Arbeiten ist seither mit der Frage befaßt, ob bestimmte leukozytäre Antigene bei Patienten mit bestimmten Krankheiten häufiger anzutreffen sind als in der gesunden Normalbevölkerung. Eine Reihe hochsignifikanter Assoziationen zwischen verschiedenen Krankheiten und HLA-Antigenen konnte aufgedeckt werden. Folgende Tabelle 7, die drei Gruppen mit sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Assoziationen unterscheidet, wurde von RITZMANN (98) übernommen.

Tabelle 7

Übersicht der mit HLA-Determinanten assoziierten Krankheiten (aus 98).
Relatives Risiko - vgl. dazu die Erklärung S. 57.

HLA-Antigene	Krankheit	HLA-Frequenz Patienten (pos.Rkt,%)	HLA-Frequenz Kontrollen (pos.Rkt,%)	Rel. Risiko
Gruppe 1:	sichere Assoziationen			
HLA-B27	M. Bechterew	81-96	4- 8	121
	Reiter-Syndrom	60-96	4-14	40
	ak. Iridocycl.	55	4	24
	M. Still	42	6	11,5
	Arthr. psoriat.	63	8	4,7
	Yersinia Arthr.	91	14	...
HLA-B8	Zöliakie	77-88	20-30	8-11
	M. Basedow	...	...	11,5
	Myasthenia gr.	38-65	18-31	4,5
	Dermatitis herp.	58-84	17-33	4,3
	chr. aggr. Hepat.	68	18	3,6
HLA-BW15	Diab. mell.	36	10	31
HLA-B8	(insulinabh.)	...	...	16
HLA-A3	Multiple skler.	32-40	18-27	24
HLA-B7		35-39	25-26	12
HLA-B18		...	...	12

HLA-Antigene	Krankheit	HLA-Frequenz Patienten (pos.Rkt,%)	Kontrollen (pos.Rkt,%)	Rel. Risiko
HLA-B13	Psoriasis vulg.	11-27	2- 5	5
HLA-BW17		19-36	4-16	4,8
Gruppe 2:	wahrscheinliche Assoziationen			
HLA-B8 u. -BW15	Lupus erythematosus			
HLA-B13	Pemphigus			
HLA-A3	idiop. autoimmune hämolytische Anämie			
HLA-A3 u. -B7	Poliomyelitis			
HLA-B5	Behçet' Krankheit			
Gruppe 3:	mögliche Assoziationen			
HLA-A2 u. -B12	akute Lymphoblastenleukämie			
HLA-A2	chr. Glomerulonephritis			
HLA-A2 abfallend	Periodontitis			
HLA-BW35	infekt. Mononucleose			
HLA-B14	Lepra			
HLA-A10	M. Hodgkin (bei Pat. über 45 J.)			

Wie Tabelle 7 zeigt, sind auch einige neurologische Krankheiten sicher bzw. wahrscheinlich mit bestimmten HLA-Antigenen assoziiert. In der folgenden Tabelle 8 sind aus der vorliegenden Literatur die Assoziationen zwischen neurologisch-psychiatrischen Krankheiten und HLA-Antigenen ausführlicher dargestellt. Aus den hinzugefügten Bemerkungen läßt sich teilweise gut die Richtung, die Widersprüchlichkeit, aber auch die insgesamt rapide Zunahme der Erkenntnisse innerhalb weniger Jahre ablesen.

Tabelle 8

Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und neurologisch-psychiatrischen Krankheiten (aus Publikationen der letzten Jahre, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird).
Die p-Werte sind teilweise korrigiert, d.h. multipliziert mit der Anzahl der untersuchten Antigene, daher die z.T. erheblich differierenden p-Werte bei den einzelnen Arbeiten.

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
MORBUS PARKINSON					
EMILE u.Mitarb., 1977, Frankreich n = 39 (41)	B18 erhöht BW17 erhöht				Keine Korrelation zu klinischen Symptomen
DAVIDOWITZ u. Mitarb., 1977, Israel n = 50 (33)	A2 A28	46 % 20 %	30 % 10 %		Vermutet genetische Faktoren beim M. Parkinson
MULTIPLE SKLEROSE (MS)					
BERTRAMS u. KUWERT, 1972, Deutschland n = 200 (16)	A3 A10 BW35 B12↓	37 % 21 % 28 % 13 %	27 % 10 % 11 % 25 %	< 0,05 < 0,005 < 0,0005 < 0,005	HLA-Antigene haben vermutlich Beziehung zum Beginn, zur Entwicklung, evtl. zur Ätiologie der MS
JERSILD u. Mitarb., 1973, Dänemark n = 135 (61) (vgl. 62)	A2↓ A3 A28↓ B7 B12↓	46 % 36 % 4 % 39 % 21 %	54 % 26 % 10 % 24 % 27 %	n. s. < 0,05 < 0,05 < 0,01 n. s.	Hohe Masernantikörpertiter signifikant häufiger bei Pat. mit A3, B7 und/oder B18 als bei Pat. ohne diese Antigene: Ir-Locus nahe bei HLA-Loci?
ARNASON u. Mitarb., 1974, USA n = 56 (9)	A3 B7 B8 "4a"↓	43 % 39 % 25 % 18 %	23 % 21 % 12 % 34 %	0,005 0,025 0,05 0,05	Der Vergleich einer MS- und ON-Patientengruppe erlaubt keine Entscheidung darüber, ob MS und ON gleiche oder verschiedene Krankheiten sind. Hohe Masernantikörpertiter vor allem in Pat. mit A3
Optikus Neuritis (ON) n = 30	A3 B7 B8 "4a"↓	23 % 27 % 20 % 27 %	23 % 21 % 12 % 34 %		

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
BERTRAMS u. Mitarb., 1973, Deutschland n = 1000 (17) (vgl. 1975, in 19)	A3	36 %	29 %	0,00036	Höhere Masernantikörpertiter in MS-Pat., aber keine Korrelation zu best. HLA-Antigenen. DW2 sogar in 66,6 % positiv, wenn Pat. zugleich A3 und B7 positiv sind. Der Haplotyp A3-B7-DW2 ist der spezielle Krankheits-Empfänglichkeits-Genotyp für MS.
	B7	35 %	26 %	0,00008	
	A2↓	43 %	51 %	0,00048	
	B12↓	16 %	22 %	0,00073	
	BW15↓	9 %	15 %	0,00012	
	DW2	31 %	15 %		
ALTER u. Mitarb., 1975, USA 9 Familien (6)	In allen Familien erbten die MS-Pat. einen Haplotyp, welchen die nicht erkrankten Individuen - mit einer Ausnahme - nicht erbten. MS segregiert also innerhalb einer Familie mit einem einzigen Haplotyp.				
PATY u. Mitarb., 1975, Kanada n = 139 (94)	A3 erhöht				Pat. mit diesen Antigenen haben höhere Masernantikörpertiter als andere MS-Pat.
	B7 erhöht				
	B18 erhöht				
WINCHESTER u. Mitarb., 1975, USA n = 25 (129)	Ag7a (Alloantigen)	100 %	44 %	< 0,005	Dieses Antigen zeigte sich gleichermassen bei DW2 pos. und neg. MS-Pat. Ein neues Krankheitsempfänglichkeitsgen für MS?
DRACHMAN u. Mitarb., 1976, USA n = 16 (8 Familien) (36)	BW21	38 %	5 %	0,001	BW21 und A3-B7 aber auch bei erstgradig gesunden Verwandten der Pat. vermehrt. HLA-Gen hat also keine direkte kausale Beziehung zur MS-Empfänglichkeit?
	A3	38 %	26 %	0,47	
	B7	44 %	23 %	0,11	
	A3-B7 (Haplotyp)	31 %	6 %	0,001	

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
OLSSON u. Mitarb., 1976, Schweden n = 17 (8 Familien) (88)	A3-B7-DW2 (~24 %), dieser Haplotyp 4 mal in 2 Fam. A2-BW15-CW3, 3 mal in 1 Fam. A3-B27, 1 mal in 1 Fam. A2-B12, 3 mal in 2 Fam. A1-B8, 2 mal in 1 Fam. AW19-B7-DW2, 2 mal in 1 Fam. A11-BW35, 2 mal in 1 Fam.				Ergebnis: ein gemeinsamer Haplotyp in jeder MS-Familie, dieser ist für verschiedene Familien aber nicht identisch, ferner: auch gesunde Familienmitglieder tragen den Haplotyp des MS-Pat., Vorhersage der MS daher schwierig.
OPELZ u. Mitarb., 1977, USA n = 330 (89)	A3	29 %	29 %	n. s.	A3 und B7 zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Pat. und Kontrollen. DW2 ist hoch signifikant in Pat. vermehrt. MS zeigt also stärkere Assoziation zum D-Locus als zum A- und B-Locus.
	B7	35 %	29 %	n. s.	
	DW2	52 %	18 %	<0,00001	
	A3-B7	19 %	15 %	n. s.	
	B7-DW2	30 %	13 %	<0,0002	
	A3-DW2	20 %	7 %	<0,001	
	A3-B7-DW2	17 %	7 %	<0,001	
ARNASON, 1977, USA (10)	A3 B7 DW2	Diese drei Antigene sind in MS-Pat. vermehrt. Außerdem findet sich bei 95 % der MS-Pat. gegenüber 35 % bei Kontrollen das jüngst definierte B-Zellen-Antigen, vgl. WINCHESTER (129). A3- und B7-positive Individuen haben erhöhte Masern- und Herpes-Antikörper-Titer, ob sie MS haben oder nicht.			
PATY u. Mitarb., 1977, USA n = 224 bzw. n = 121 (95)	A3, B7 und B18 sind signifikant in MS-Pat. erhöht (n = 224).				
	DW1	21 %	18 %		Der MLC-Test wurde bei 121 MS-Pat. durchgeführt. PATY postuliert, daß das DW2-Antigen in MS-Pat. eng mit dem "immune response gene" auf Chromosom Nr. 6 verbunden ist.
	DW2	47 %	20 %	< 0,001	
	DW3	3 %	11 %		
	DW4	15 %	17 %		
	DW6	19 %	11 %		
	D"B17"	6 %	7 %		

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
KOHNO u. Mitarb., 1977, Japan n = 24 (70)	DW2 wurde in 12,5 % der japanischen MS-Pat. gefunden und zeigte keine signifikante Abweichung von gesunden japanischen Kontrollen. Der Haplotyp B7-DW2, der bei Weißen eine starke Assoziation zur MS aufweist, war in der japanischen Bevölkerung abwesend oder extrem selten. DW2 als Markergen für ein echtes MS-Empfänglichkeitsgen scheint nur bei Weißen oder amerikanischen Negern vorzukommen, daher möglicherweise die niedrige MS-Frequenz in der japanischen Bevölkerung.				
CAZZULLO u. Mitarb., 1977, Italien n = 121 (26)	Eine signifikante Assoziation zwischen MS und A3 bzw. B7 wurde nicht gefunden, dagegen eine erhöhte Frequenz von A9 und eine erniedrigte Frequenz von A10. Eine signifikante Beziehung zu DW2 konnte nicht bestätigt werden.				
AMBRUS u. Mitarb., 1977, Ungarn n = 66 (7)	A28 - Relatives Risiko: 2,8 B7 - " " : 2,42 BW16 - " " : 2,4				Die Prüfung immunologischer Parameter (T- u. B-Lymphozyten, IgG, IgA u. IgM usw.) zeigte das Bild einer chronischen viralen Krankheit mit akuter Exazerbation.
LOTFI u. Mitarb., 1977, Iran n = 29 (75)	A3 B7 A3-B7	38 % 31 % 14 %	21 % 5 % 2 %	< 0,01 < 0,001 < 0,001	Diese Daten bestätigen die Assoziation zwischen HLA-A3, -B7 und MS.
MYASTHENIA GRAVIS (MG)					
BEHAN u. Mitarb., 1973, Schottland n = 26 (13)	A1 B8	85 % 65 %	31 % 32 %	hoch signifikant	Vermutlich immunologische Ursache der MG.
SÄFWENBERG u. Mitarb., 1973, Schweden n = 42 (104)	A1 B8	33 % 47 %		< 0,001	Vermutet Assoziation von B8 mit Immunreaktionen.

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
FELTKAMP u. Mitarb., 1974, Niederlande n = 100 (43)	B8 A2	59 % 58 %	19 % 53 %	<0,001 n. s.	2 hypothetische Formen der MG: B8-pos. Pat.: frühes Erkrankungsalter A2-pos. Pat.: spätes Erkrankungsalter.
FRITZE u. Mitarb., 1974, USA n = 56 (47)	B8 A3	38 % 29 %	18 % 20 %	<0,02	A3 und B7 erhöht bei männlichen Pat. A1 und B8 erhöht bei weiblichen Pat.
FRIEDRICH u. Mitarb., 1975, BR-Deutschl. n = 54 (46)	B8 A1	43 % 41 %	17 % 23 %	<0,001 <0,01	Stützt These der 2 Formen: 1. weibl. Pat. (B8-pos.) frühe Manifestation, 2. späte Manifestation. Ferner: B12 bei männl. Pat. sign. erhöht.
MÖLLER u. Mitarb., 1976, Schweden n = 44 (81)	B8	68 % bei weibl. Pat. 29 % bei männl. Pat.			41 % der weibl. Pat. waren DW3 positiv. DW3 also häufig mit B8 assoziiert.
FELTKAMP u. Mitarb., 1977, Niederlande (44)	B8 kommt vor bei:	19 % der normalen Personen 59 % der Myasthenie-Pat. 67 % der Myasthenie-Frauen 72 % der Myasthenie-Pat. ohne Thymom 76 % der Myasthenie-Pat. mit frühem Manifestationsalter (<40 Jahren) 8 % der Myasthenie-Pat. mit Thymom			Auffallend ist also die subnormale Frequenz von Myasthenie mit Thymom. Es gibt ferner eine deutliche Relation zwischen der Anwesenheit eines Thymoms und der von Antikörpern gegen Skelettmuskel.

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
OKIMOTO u. Mitarb., 1977, Japan n = 105 (87)	A1-B8 BW35↓ A10	1 % 2 % 27 %	 19 % 12 %	 <0,0005 <0,019	Die Antigene A1 u. B8 sind in der japanischen Bevölkerung sehr selten. Die mit MG assoziierten HLA-Antigene scheinen in verschiedenen ethnischen Gruppen ebenfalls unterschiedlich zu sein.
SASAZUKI u. Mitarb., 1977, Japan (105)	D"HO"	53 %	15 %		Im Gegensatz zu D"HO" ist in Japan D"YT" stark mit juvenilem Diabetes mellitus assoziiert, nicht aber mit MG; dies zeigt, daß bei beiden Krankheiten verschiedene genetische Faktoren wirksam sind. Ir-Gene oder "immune suppression genes", um HLA-D lokalisiert, könnten für die Entwicklung der MG im Menschen verantwortlich sein.
OSTERMAN u. Mitarb., 1977, Schweden n = 47 männl. Pat. (91)	Bei weibl. Pat. wurde früher eine erhöhte Frequenz von DW3 beobachtet, möglicherweise aber verursacht durch das Kopplungsungleichgewicht zwischen B8 und DW3. Männl. Pat. zeigten dagegen bei 8 geprüften HLA-D-Spezifitäten keine einzige Abweichung von gesunden Kontrollen. Offensichtlich bestehen fundamentale Differenzen hinsichtlich der genetischen Prädisposition zur MG zwischen weibl. und männl. Patienten, möglicherweise zwei verschiedene Krankheiten.				
CHIEWSILP u. Mitarb., 1977, Thailand n = 71 (28)	B8 A2	trat bei 5 MG-Pat. auf nicht statistisch sign. verändert			Da B8 in normaler thailändischer Bevölkerung sehr selten vorkommt, ist B8 und MG in Thailand statistisch sign. korreliert: Relatives Risiko = 16,9. Eine positive Korrelation zwischen B8 und MG scheint sowohl in orientalischer als auch in weißer Bevölkerung zu bestehen.

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
AMYOTROPHISCHE LATERALSKLEROSE (ALS)					
ANTEL u. Mitarb., 1976, USA n = 44 (8)	A3	43 %	26 %	<0,05	Bei 38 Pat. mit stark progressiver ALS A3 auf 50 % erhöht. Bei 6 Pat. mit langsam progressiver ALS hatte keiner A3, aber 5 hatten B12. Wahrscheinlich Assoziation von HLA zur schweren Form.
	A10	14 %	6 %	n. s.	
	B7	30 %	24 %	n. s.	
	B12	32 %	19 %	n. s.	
ZAMIR u. Mitarb., 1977, Israel n = 22 (130)	A3	40 %	12 %		Da auch 32 % der Polio-Pat. A3-positiv sind (gegenüber 18 % bei der gesunden Bevölkerung) und 80 % der ALS-Pat. eine zell-vermittelte Immunität gegenüber Polio besitzen, findet die vermutete Assoziation zwischen ALS und Polio weitere Unterstützung.
POLIOMYELITIS					
MORRIS u. PIETSCH, 1973, Australien n = 111 (82) (vgl. PIETSCH u. MORRIS, 1974, in 96)	A3	32 %	18 %	<0,02	Nur A3 und B7 signifikant erhöht: gemeinsamer ätiologischer Mechanismus für MS und Poliomyelitis? (Evtl. durch Immunprozess vermittelt?)
	A9↓	13 %	22 %	n. s.	
	B7	38 %	19 %	<0,002	
	B14↓	4 %	11 %	n. s.	
	BW15↓	4 %	13 %	n. s.	
	B18	9 %	4 %	n. s.	
LEUCOENCEPHALITIS SCLEROSANS VAN BOGAERT (SSPE)					
KURENT u. Mitarb., 1975, USA n = 36 (71) (vgl. 72)	A29	25 %	6 %	0,0003	Die für MS typisch erhöhten Antigene A3, B7 und B18 waren nicht erhöht. A29, ein Risikofaktor für Entwicklung einer SSPE?
	A3↓	17 %	27 %	<0,01	
	B7	25 %	25 %		

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
MORBUS WILSON					
TEUBER u. Mitarb., 1977, W.-Deutschland n = 14 (122)	A3 und B5				zeigten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) gegenüber der normalen deutschen Bevölkerung. Diese Abweichungen könnten verursacht sein durch versteckte Beziehungen der betroffenen Familien untereinander (gemeinsamer Ahne) oder durch genetische Determination.
POLYMYOSITIS					
HUDGSON, 1977, England n = 37 (56)	B14	erhöht		=0,026	Bei den sechs Pat. mit Dermatomyositis war die Assoziation noch stärker: p = 0,021. Andere Assoziationen waren nicht signifikant.
LENNOX-GASTAUT SYNDROM (LGS)					
SMERALDI u. Mitarb., 1976, Italien n = 22 (117)	B7	45 %	26 %	<0,0005	A3 ist in LGS-Pat. erhöht, B12 vermindert (n. s.). Hypothese: B7 überträgt erhöhte Anfälligkeit, B12 dagegen eine Resistenz gegenüber LGS.
PSYCHOSEN (besonders SCHIZOPHRENIE)					
SMERALDI u. Mitarb., 1976, Italien n = 144 (116)	A10↓	13 %	28 %	<0,05	Differenziert nach hebephrener und paranoider Form der Schizophrenie: hebephrene Form: A1 und B8 erhöht, paranoide Form: A9 und B13 erhöht (n. s.).
	A11	13 %	7 %	n. s.	
	BW35↓	10 %	22 %	n. s.	
	BW15↓	3 %	11 %	n. s.	
	B27↓	3 %	9 %	n. s.	
IVANYI u. Mitarb., 1976, Tschechoslowakei n = 148 (57)	A28	19 %	6 %	<0,001	80 % gehören der paranoiden Form an. Die Frequenz des Haplotyps A10-B8 war signifikant vermehrt.

Autor, Jahr Land, Pat.-Zahl	HLA-Antig.	Pat.	Kontr.	p	Bemerkungen
IVANYI u. Mitarb., 1977, Tschechoslowakei n = 40 (58)	CW4	40 %	15 %	<0,01	Alle Pat. gehören der paranoiden Form an. CW4 häufig mit BW35 assoziiert, dieses häufig mit Haplotyp A9 oder A28. Das gleiche gilt für Gametenassoziation CW4 und B12.
	A9	38 %	23 %	n. s.	
	A28	10 %	6 %	n. s.	
	A10	25 %	16 %	n. s.	
	B18	30 %	11 %	n. s.	
	B12	35 %	22 %	n. s.	
	BW35	20 %	16 %	n. s.	
SMERALDI, 1977, Italien (118)	A1 erhöht bei hebephrener Schizophrenie CW4 erhöht bei paranoider Schizophrenie				
RAFAELSEN, 1977, Dänemark (118)	B7 erhöht CW4 erhöht } bei manisch-depressiven Störungen				

Die Entdeckung dieser vielfältigen Assoziationen hat der Diskussion über Ätiologie und Pathogenese der entsprechenden Krankheiten neue Impulse gegeben. So hat z.B. die Entdeckung der Assoziation zwischen HLA und Multipler Sklerose bestimmte immunologische Untersuchungen veranlaßt, die zeigen, daß es bei dieser Krankheit eine spezifisch herabgesetzte Immunität gegen Masern- und andere Paramyxoviren gibt. Heute erscheint es daher möglich, daß Multiple Sklerose das Ergebnis einer slow virus infection ist, die in erster Linie Individuen trifft, die prädisponiert sind durch eine HLA-verbundene abnorme Immunantwort. SVEJGAARD u. Mitarb. (120) meinen, daß die Entdeckung einer Assoziation zwischen HLA und Krankheit ganz allgemein auf eine infektiöse und/oder autoimmune Ätiologie schließen lasse.

Die im Vergleich mit anderen Krankheiten höchste Assoziation zwischen einer Krankheit und einem HLA-Antigen existiert beim Morbus Bechterew, bei dem ungefähr 90 % der Patienten B27-positiv sind, verglichen mit nur etwa 4 bis 8 % der gesunden Kontrollen. Eine solch einmalig hohe Assoziation gibt der HLA-Typisierung

bei dieser Krankheit eine unmittelbare praktisch-klinische Bedeutung: der Test erlangt diagnostischen Wert, er liefert nur 10 % falsch-negative und 4 bis 8 % falsch-positive Reaktionen.

Die Stärke einer solchen Assoziation - im Gegensatz zur statistischen Signifikanz - wird üblicherweise ausgedrückt als relatives Risiko, welches Krankheitsempfänglichkeit anzeigt, d.h. wieviel öfter eine Krankheit in Individuen auftritt, die das Antigen tragen, im Vergleich zu solchen, die es nicht tragen. Das relative Risiko wird berechnet durch das Kreuzprodukt einer Vierfeldertafel, wie folgendes Beispiel der Assoziation zwischen HLA-B27 und Morbus Bechterew zeigt (vgl. 120):

	HLA-B27		Summe
	anwesend	fehlend	
Patienten	180 (90 %)	20	200
Kontrollen	92 (8 %)	1058	1150

$$\text{Relatives Risiko} = \frac{180 \times 1058}{20 \times 92} = 103{,}5$$

Personen, die HLA-B27 tragen, haben danach also ein 103,5fach höheres Risiko, am Morbus Bechterew zu erkranken, als Individuen, denen dieses Antigen fehlt.

Betrachtet man in Tabelle 7 und 8 die Krankheiten mit gesicherten bzw. hoch signifikanten Assoziationen zum HLA-System, so ergeben sich charakteristische Gemeinsamkeiten (vgl. 15), nämlich 1. häufig eine familiäre Konzentration der Erkrankung, 2. eine mögliche ätiopathogenetische Bedeutung immunologischer Mechanismen und 3. die Zugehörigkeit der assoziierten HLA-Antigene vor allem zum HLA-B-Genort. Diese Gemeinsamkeiten dürfen nicht

unberücksichtigt bleiben, wenn die Entstehung oder Bedeutung der Assoziationen von HLA-Antigenen mit Krankheiten diskutiert wird.

Tabelle 8 zeigt auch Krankheiten, die sowohl Assoziationen zu einzelnen Antigenen als auch Assoziationen zu Haplotypen aufweisen. Dabei läßt sich der Haplotyp und die mit ihm assoziierte Krankheit u.U. in einer Familie durch mehrere Generationen verfolgen. Nach RITZMANN (98) sind für diese Gruppe der mit Haplotypen assoziierten Krankheiten vor allem die allergischen Krankheiten (wie Heufieber u.ä.) repräsentativ.

In den letzten Jahren sind ferner zunehmend Assoziationen zwischen bestimmten MLC-Determinanten und spezifischen Krankheiten gefunden worden, wobei besonders die Assoziation zwischen HLA-DW2 und Multipler Sklerose im Mittelpunkt des Interesses stand (vgl. Tabelle 8).

3.3.2. Versuche zur Erklärung der Assoziationen

Aus der großen Zahl der Publikationen, die u.a. der Frage der Entstehung dieser Assoziationen gewidmet sind, seien nur wenige genannt: BERTRAMS (15), DAUSSET u. Mitarb. (32), MC DEVITT u. BODMER (77), RITZMANN (98), RYDER u. Mitarb. (102), VAN ROOD (100), SCHATTENKIRCHNER u. Mitarb. (107), SVEJGAARD u. Mitarb. (120). Alle Autoren stimmen darin überein, daß die signifikant erhöhte HLA-Frequenz in bestimmten Krankheiten vor Ausbruch der jeweiligen Krankheit im Patienten präsent, also genetisch fixiert sein muß und vom Krankheitsprozeß als solchem unbeeinflußt bleibt. Eine Reihe von Mechanismen, die die Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und spezifischen Krankheiten zu erklären versuchen, sind vorgeschlagen worden:

1. Die Rezeptor-Theorie: Es ist denkbar, daß die HLA-Antigen-Strukturen auf der Zelloberfläche als Rezeptoren für pathogene

Erreger fungieren, welche in das endokrine oder immunologische Gleichgewicht der Zelle eingreifen und letztlich deren Untergang herbeiführen. Diese Hypothese hat durch experimentelle Daten Unterstützung gefunden, sie kann aber nicht die Tatsache erklären, daß sich die assoziierte Krankheit nicht in allen Personen entwickelt, die das spezifische HLA-Antigen tragen.

2. Die "molecular mimicry"-Theorie. Diese Theorie besagt, daß die Antigene bestimmter Krankheitserreger gewissen HLA-Antigenen ähnlich sind, was bedeutet, daß der Träger eines solchen HLA-Antigens das betreffende Pathogen nicht mehr als fremd erkennen und eliminieren kann. Solche antigenetischen Kreuzreaktionen bestehen nach HIRATA u. TERASAKI (54) möglicherweise zwischen dem Antigen HLA-A2 und dem M1-Protein hämolysierender Streptokokken der Gruppe A und sind ausschlaggebend für die erhöhte Empfänglichkeit HLA-A2-positiver Personen für postinfektiöse Glomerulonephritiden. Definitive Beweise für diese Sicht hat man aber noch nicht gefunden.

3. Eine weitere Theorie diskutiert die Möglichkeit, daß HLA-Antigene selbst in die Oberflächenmembran eines infizierenden Virus inkorporiert werden, so daß dieses Virus Gegenstand einer immunologischen Abstoßungsreaktion wird, wenn es einen histoinkompatiblen Wirt infiziert.

4. Nach einer anderen Theorie könnten Abnormitäten eines Komplementfaktors, der durch das HLA-System kontrolliert wird (wie C2 und Bf), eine besondere Anfälligkeit für Infektionen oder Autoimmunprozesse verursachen. So ist tatsächlich ein Mangel an C2 vornehmlich in solchen Patienten gefunden worden, die an lupusähnlichen Syndromen litten.

5. Die letzte und heute wichtigste Theorie könnte man die genetische Kopplungstheorie nennen: Nach dieser Vorstellung sind die HLA-Antigene, die mit bestimmten Krankheiten assoziiert sind, nicht selbst an der Pathogenese beteiligt, sondern nur genetisch

eng gekoppelt mit spezifischen Krankheitsgenen oder sog. Krankheitsempfänglichkeitsgenen, z.B. dem Gluten-empfindlichen-Enteropathie-Gen, dem Dermatitis herpetiformis-Gen usw., oder, nach einer weiteren Meinung, genetisch eng gekoppelt mit den Immunantwort-(Ir-)Genen, die aber wiederum selbst möglicherweise mit den Krankheitsempfänglichkeitsgenen identisch sind. Die Tatsache, daß die meisten Assoziationen sich auf HLA-B- oder HLA-D-Antigene beziehen, bestätigt die Annahme, daß die Assoziationen durch das Wirken spezifischer Ir-Gene verursacht sein könnten, die ja in enger Kopplung mit diesen beiden Genorten vermutet werden.

An diesem Punkt erhebt sich aber eine Schwierigkeit: wenn die Immune-Response-Gene im HLA-System gerade vor Krankheiten schützen sollen, wie können sie dann gleichzeitig mit Krankheitsempfänglichkeitsgenen identisch sein? VAN ROOD (100) begegnet diesem Problem mit folgender hypothetischer Erklärung: Wenn z.B. das mit HLA-B8 gekoppelte Ir-Gen eine starke Immunität gegen verschiedenste Viren und Bakterien verleiht, so kann sich unter bestimmten Verhältnissen diese Immunität auch gegen körpereigene Erreger richten - möglicherweise unter dem Einfluß eines anderen Chromosoms - und so erhöhte Anfälligkeit und Krankheiten (etwa die Gluten-Enteropathie) hervorrufen. Diese Patienten zahlen mit dieser Krankheit dann gleichsam den notwendigen Preis für genetische Informationen, die für die gesamte Gattung Mensch erheblich wesentlicher sind. Es ist der Preis für die gut ausgebildete Fähigkeit, gegen Bakterien und Viren Antikörper zu bilden.

So führt also die mit Ir-Determinanten gekoppelte Anwesenheit von HLA-Antigenen - nur scheinbar paradoxerweise - in bestimmten Fällen zu einer erhöhten Anfälligkeit für gewisse Infektionen und Krankheiten, die mangelhafte Immunantwort ist also gleichbedeutend mit verminderter Resistenz bzw. erhöhter Krankheitsempfänglichkeit. Die "histocompatibilitätsdeterminierte Krankheitsempfänglichkeit" kann jedenfalls im Tierexperiment (H2-gekoppelte Ir-Gene bei der Maus) schon ohne Schwierigkeiten die Entste-

hung von Tumor-, Virus- und (Auto-)Immunerkrankungen erklären. Die HLA-Antigene und MLC-Determinanten hätten danach also selbst keine ätiopathogenetische Bedeutung, sie wären vielmehr anzusehen als "Marker-Gene", quasi nur als "Hinweisschilder" für eine bestimmte Immunantwort-Genkonstellation, d.h. für eine mehr oder weniger erhöhte Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen (15).

3.4. Über die biologische Funktion des HLA-Systems

Die im vorigen Kapitel genannten Theorien zur Erklärung der Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten haben keine durchschlagende Beweiskraft, sie gelten nur mit einem mehr oder minder hohen Grad an Wahrscheinlichkeit. Das gleiche gilt für Hypothesen, die die biologische Funktion des Histokompatibilitätssystems zum Gegenstand haben, keine der Theorien umfaßt befriedigend alle Seiten des komplexen Systems. Möglicherweise aber erfüllt das System mehrere Funktionen gleichzeitig, so daß auch mehrere Erklärungen nebeneinander Geltung haben. Einige Detailfunktionen sind schon angesprochen worden:

- die Rolle der A-, B-, C-Antigene bei der Produktion von Alloantikörpern und bei der Transplantatabstoßung,
- die Rolle der MLC-Antigene für die Stimulation in allogenetischen Lymphozytenmischkulturen,
- die Rolle der Ir-Gene bei der zell-vermittelten Immunität und der Entwicklung spezifischer Antikörper,
- die Rolle einer intakten Komplementkaskade als Schutz vor bestimmten Krankheiten usw.

Zwei der fundamentalen Eigenschaften der HLA-Faktoren scheinen also zu sein: zu erkennen und erkannt zu werden, wobei die Elimination des als fremd und damit "gefährlich" Erkannten als biologische Funktion in sich selbst evident ist.

Das Hauptproblem ist aber nach SVEJGAARD u. Mitarb. (120), "the enormous polymorphism" der alloantigenetischen Eigenschaften zu erklären, und er hat aus der Literatur eine Reihe von Hypothesen zur Erklärung dieses eigenartigen Phänomens zusammengestellt, von denen hier die wichtigsten wiedergegeben werden:

1. Die Hauptfunktion der Histokompatibilitätsantigene könnte nach BURNET (23) darin bestehen, den Organismus vor einer Infektion mit Tumorzellen eines fremden Individuums zu schützen.

2. Eine zweite Theorie von NANDY (85) erwägt die Möglichkeit, daß die HLA-Antigene selbst in die Oberflächenmembran eines infizierenden Virus inkorporiert werden (vgl. 3. Theorie des vorigen Abschnittes), wodurch sie vom infizierten Wirt leichter als Viren, die von einem histoinkompatiblen Individuum stammen, erkannt werden können.

3. Die alloantigenetischen Eigenschaften könnten auch von Bedeutung sein bei der Schaffung von Unterschieden zwischen mütterlichem und fötalem Organismus um der Notwendigkeit ihrer Integrität willen. Allerdings scheinen Tierexperimente, bei denen Identität in allen Loci vorlag, diese Vermutung kaum zu bestätigen.

Den Vorteil dieser drei Theorien sieht SVEJGAARD darin begründet, daß sie den großen Polymorphismus des HLA-Systems erklären können: je größer der Polymorphismus, um so effektiver wirken diese Mechanismen.

4. Da z.B. die Ia-Antigene hauptsächlich auf B-Lymphozyten und Makrophagen, die A-, B-, C-Antigene aber auf allen Zellen außer den Erythrozyten anwesend sind, hat man angenommen, daß einige Histokompatibilitätsantigene "Unterscheidungs-Antigene" sind, daß sie also für den Differenzierungsprozeß in verschiedene Zellen oder auch für spezifische Funktionen der so unterschiedenen Zellen verantwortlich sind. Bei derartigen Theorien bleibt aber die Schwierigkeit: warum benötigen die HLA-Faktoren dann diesen Polymorphismus?

Unter teleologischem Gesichtspunkt könnte nach RITZMANN (98) die Rolle des HLA-Systems "with its excessive polymorphism" von vitaler Bedeutung sein für das Überleben der Spezies und des Individuums, indem es den Organismus gleichzeitig mit einem Erkennungs- und Verteidigungssystem ausstattet, so daß er geschützt ist vor dem Übergriff von Viren, Mikroorganismen, Parasiten, Transplantationsantigenen, Neoplasmazellen und anderem. DAUSSET u. Mitarb. (32) meinen, daß der hohe Grad an Polymorphismus eine Vorsichtsmaßnahme des Organismus sei, um die Erkennung fremder Antigene zu fördern, indem die Wahrscheinlichkeit des Nichtpassens ("mismatches") mit diesen fremden Antigenen erhöht werde und so das Individuum resistent gegen sie sei.

Eine weitere interessante Hypothese ist von RYDER u. Mitarb. (102) vorgeschlagen worden, die über die Rolle der Infektionskrankheiten, "der großen Töter der Vergangenheit", spekulieren: In natürlicher Selektion sind die für bestimmte Infektionskrankheiten empfänglichen Bevölkerungsgruppen dezimiert worden, während diejenigen überlebt haben, die in ihren HLA-Antigenen Resistenz gegen diese Krankheiten getragen haben (z.B. mag der Haplotyp A1-B8 Resistenz gegen Tuberkulose vermittelt haben); und nun entdecken wir , daß gerade mit diesen selben Antigenen heute - in Umkehrung der früheren Verhältnisse - eine ausgesprochene Empfänglichkeit für bestimmte andere Erkrankungen (z.B. Autoimmunkrankheiten) verbunden ist, so daß der Schutz in der Vergangenheit erst heute seinen Preis verlangt (vgl. dazu auch die mögliche Funktion der Ir-Gene und die Hypothese von VAN ROOD, Kapitel 3.3.2.).

Die Auflistung der verschiedenen Theorien zeigt nicht nur die Verschiedenartigkeit der Denkrichtungen, die nur schwer einen gemeinsamen Nenner erkennen lassen, sie zeigt auch, daß, wie RITZMANN (98) sagt, die a priori biologische Funktion des Histokompatibilitätskomplexes unbekannt bleibt.

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Patienten und Methoden

4.1.1. Krankengut und Ätiologie

In der Zeit vom 6.5.1976 bis zum 4.8.1977, also in etwa 15 Monaten, wurden in der Universitätsnervenklinik Bonn von 100 Parkinsonkranken Blutproben zur HLA-Bestimmung entnommen. Alle Patienten konnten in diesem Zeitraum mindestens einmal in der Universitätsnervenklinik ambulant oder stationär betreut werden. Die Patienten kamen alle aus Bonn bzw. aus der näheren Umgebung, so daß der Vergleich mit einer Kontrollstichprobe aus dem westdeutschen Raum möglich war. Es handelte sich teilweise um Kranke, die schon seit Jahren der Universitätsnervenklinik bekannt waren und sich zur regelmäßigen Kontrolluntersuchung in der Klinik vorstellten, teilweise aber auch um Neuerkrankungen, die meist zur besseren Überwachung und medikamentösen Einstellung stationär behandelt wurden. Aus dem vorliegenden Krankengut mußte die Mehrzahl von 71 Patienten - zum Teil mehrmals - stationär aufgenommen werden.

Während die meisten Publikationen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung von einem Überwiegen männlicher Patienten berichten (vgl. z.B. 49, 69, 113), ergab sich im vorliegenden Patientengut ein Verhältnis von fünfzig zu fünfzig.

Bei der ätiologischen Zuordnung wurde die Verfahrensweise von GEHLEN (49) übernommen. Aufschluß über die ätiologische Diagnose war durch Anamnese, klinisches Bild und bei den stationär aufgenommenen Patienten durch weitere neurologische Hilfsuntersuchungen zu erhalten, insbesondere durch EEG, Liquorentnahme, Pneumencephalographie, Carotis- oder Brachialisangiographie, Echoencephalographie sowie chronaxiemetrische und neurographische Messungen usw.

Einige Schwierigkeiten gab es nur beim vaskulären oder arteriosklerotischen Parkinsonismus (V-Gruppe), weil in den Krankenblättern diese Form - etwa bei fortgeschrittenem Alter und Zeichen einer allgemeinen Gefäßsklerose der Patienten - zu häufig als gesichert angenommen wurde. In solchen Fällen mußte die ätiologische Klassifizierung u.U. korrigiert werden. Ein vaskulärer Parkinson wurde nur bei zwei Voraussetzungen angenommen, und zwar, wenn ein vorwiegend halbseitig ausgeprägtes Parkinsonsyndrom in einem durch einen cerebralen Insult paretischen Körpergebiet auftrat oder wenn ohne bekannten Insult nach Ausschluß der anderen Formen spastische Paresen oder pathologische Reflexe auf der vorherrschenden Seite des Parkinsonismus nachgewiesen werden konnten.

Die Zuordnung zur hereditären Gruppe (H-Gruppe) mit familiärer Häufung bereitete keine Schwierigkeiten. Der im Untersuchungskollektiv mit 12 % gegenüber den meisten anderen Publikationen (vgl. Tabelle 1) erhöhte Anteil der H-Gruppe erklärt sich aus dem Bemühen, möglichst viele Patienten dieser Gruppe für die Typisierung zu gewinnen, um evtl. die genetische Fixierung der Krankheit - oder mindestens der H-Form - im HLA-System aufzudecken.

Die Zuordnung zur postencephalitischen Form (P-Gruppe) verursachte ebenfalls keine besonderen Probleme, zumal meist schon die Anamnese einen deutlichen Hinweis auf die durchgemachte "schwere Kopfgrippe" enthielt.

Patienten, bei denen ein medikamentös bedingter Parkinsonismus vorzuliegen schien, wurden aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen und nicht mitberücksichtigt.

Patienten, bei denen das Parkinsonsyndrom im Rahmen einer Systemerkrankung auftrat, wie bei ponto-olivo-cerebellärer Atrophie, bei Morbus Pick, bei der Wilson'schen Krankheit oder in Verbindung mit der myatrophischen Lateralsklerose, wurden der X-Gruppe zugeteilt.

Die Zuordnung zur posttraumatischen (Tr-Gruppe) und zur luetischen Form (L-Gruppe), wobei letztere bereits bei positiver Luesreaktion im Serum oder Liquor angenommen wurde, bereitete keine Schwierigkeiten.

In Übereinstimmung mit anderen Publikationen (vgl. Tabelle 1) litten auch in diesem Kollektiv die meisten Patienten an einem Parkinson-Syndrom, ohne daß eine erkennbare Ursache aufweisbar war; diese Patienten wurden der idiopathischen Form (I-Gruppe) zugeteilt.

Unter den oben genannten Gesichtspunkten konnte bei den 100 Patienten folgende ätiologische Klassifizierung vorgenommen werden.

Tabelle 9

Ätiologische Klassifizierung von 100 Parkinsonpatienten im Vergleich mit den Prozentwerten von GEHLEN (49), der etwa die dreifache Patientenzahl - zum Teil schon Patienten des Untersuchungskollektivs - erfaßte und noch eine weitere, hier nicht berücksichtigte Form diagnostizierte.

	Werte von GEHLEN (n = 306)	Untersuchungskollektiv (n = 100)
idiopathisch	66,1 %	60 %
vaskulär (arteriosklerotisch)	10,7 %	20 %
hereditär	5,9 %	12 %
depressives Syndrom als Hauptmorbus	5,9 %	nicht berücksichtigt
postencephalitisch	4,8 %	3 %
bei Systematrophien	3,8 %	3 %
durch Tumor bedingt	0,7 %	0 %
toxisch (CO-Vergiftung)	0,7 %	0 %
traumatisch	0,7 %	1 %
luetisch	0,7 %	1 %

Wie Tabelle 9 zeigt, fand sich unter den 100 Patienten trotz entsprechender Suche kein einziger, bei dem eine tumoröse oder toxische Ursache des Parkinson-Syndroms wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Wählt man den 31.12.1976 als Stichtag, so ergibt sich für das Patientengut ein Durchschnittsalter von 64,4 Jahren. Im einzelnen lag die Gruppe der Systematrophien mit 50,3 Jahren deutlich, die postencephalitische mit 61,0 und die hereditäre Gruppe mit 62,7 Jahren nur wenig unter dem Durchschnittsalter. Demgegenüber lagen die vaskuläre Gruppe mit 65,4 und die idiopathische Gruppe mit 65,7 Jahren knapp über dem Durchschnittsalter.

4.1.2. HLA-Bestimmung

Die Analyse der HLA-Antigene der 100 Parkinsonpatienten wurde durchgeführt im Labor für Blutgruppenserologie des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität Bonn unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Christian Rittner. Sie erfolgte mit Hilfe des Lymphocytotoxizitätstests (NIH) nach TERASAKI und MC CLELLAND (121), wobei eigene, kommerzielle und von Prof. J.J. van Rood (Eurotransplant, Leyden, Holland) zur Verfügung gestellte Antiseren benutzt wurden. Diese hochselektiven oder - besser noch - monospezifischen Antiseren, d.h. Antiseren, die nur mit einer der vielen Antigenspezifitäten reagieren, sind auch heute noch - wegen des außergewöhnlich starken Polymorphismus des HLA-Systems - nur sehr schwierig herzustellen. Vier Hauptquellen stehen für die Gewinnung der HLA-Antiseren zur Verfügung:

1. Frauen, die durch Schwangerschaft immunisiert worden sind,
2. transfundierte oder transplantierte Patienten,
3. geplant immunisierte Versuchspersonen und
4. immunisierte Primaten (vor allem Schimpansen).

Für eine Herstellung von HLA-Antiseren in größerem oder industriellem Maßstab kommen in der Bundesrepublik Deutschland in erster Linie Seren von Frauen, die durch Schwangerschaft immunisiert wurden, in Betracht, erst in zweiter Linie Seren von transfundierten Patienten oder immunisierten Primaten.

Folgende Antigene des HLA-A-, -B- und -C-Locus wurden in der vorliegenden Untersuchung bestimmt:

A-Locus: HLA-A1, -2, -3, -9, -10, -11, -28, -29, -W30, -W31, -W32, -W33;

B-Locus: HLA-B5, -7, -8, -12, -13, -14, -18, -27, -W15, -W16, -W17, -W21, -W22, -W35, -W37, -W40;

C-Locus: HLA-CW1, -2, -3, -4, -5.

Der Lymphocytotoxizitätstest umfaßt vier Arbeitsgänge, die im folgenden - nach der Verfahrensweise des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität Bonn - wiedergegeben werden:

I. Bereitstellung des Materials

1. Anti-HLA-Seren, oder Screening-Seren
2. Anti-Lymphozytenserum (positive Kontrolle)
3. AB-Serum, inaktiviert (Leerwertkontrolle)
3a. MEM-Kontrolle (Leerwertkontrolle)
4. Komplement (rabbit)
5. MEM (MINIMUM EXXENTIAL MEDIUM EAGLE) + 3 % 7,5% $NaHCO_3$
6. LSM (Lymphozytentrennmedium von Mediapharm)
7. Eosin 5-%-ig in H_2O (filtriert, abzentrifugiert)
8. Formaldehyd, säurefrei (filtriert, abzentrifugiert)
9. Microtestkammern von Greiner (60 Näpfchen)
10. Deckö1 von Biotest
11. Umgekehrtes Mikroskop mit Phasenkontrast
12. Mikrolitherspritzen (Hamilton Nr. 705, Nr. 725; mit Dosiervorrichtung)

II. Lymphozytengewinnung

Die einzelnen Arbeitsgänge sollen hintereinander ohne größere Pausen durchgeführt werden. Nach 45 Minuten kann die Isolierung der Lymphozyten abgeschlossen sein. Die fertige Lymphozytensuspension kann bis zu 24 Std. bei + 4° C aufbewahrt werden.

1. Entnahme von 10 ml Vollblut mit 0,5 ml Liquemin 5000 versetzt. Gut vermischen durch Schwenken.
2. Gleichzeitige Trennung von Erythrozyten und Granulozyten durch Flotation:
   In ein Röhrchen wird ein Teil LSM vorgelegt und vorsichtig mit 1 Teil defibriniertem Blut (2 ccm Blut + 2 ccm NaCl mischen) überschichtet und 20 Min. bei 3000 Upm zentrifugiert. Die Lymphozyten, die sich als weißer Ring an der Grenze zwischen Plasma und LSM befinden, in ein Röhrchen sauber abheben und mit MEM auffüllen.
3. Waschen mit MEM.
   Anschließend 10 Min. bei 3000 Upm zentrifugieren, Überstand absaugen, nochmals mit MEM waschen und 10 Min. bei 3000 Upm zentrifugieren. Absaugen. Zum verbleibenden Überstand ca. 300 µl MEM dazugeben. (Die Aufschwemmung wird dann etwa 2000 Zellen/µl haben.)

III. Lymphozytotoxische Reaktion

1. Die Mikrotestkammern mit ca. 6 ml Decköl füllen (möglichst ohne Luftblasen).
2. Je 1 µl Anti-Serum in ein Näpfchen geben (oder vorgefertigte Platten benutzen).
3. Je 1 µl Lymphozytensuspension zu den Antiseren geben und 40 Min. bei Zimmertemperatur inkubieren. Leicht bewegen.
4. Je 5 µl Komplement rabbit zugeben und 100 Min. bei Zimmertemperatur inkubieren.

5. Je 5 µl Eosin zur Anfärbung zugeben und für 5 Min. inkubieren.
6. 5 µl Formaldehyd zur Fixierung zugeben.
7. Ablesen nach 1-2 Std. im Phasenkontrastmikroskop.

IV. Auswertung

Lebende Zellen sind hell und leuchtend, die toten sind dunkel und leicht aufgequollen. Der Anteil der toten Zellen wird als Stufenwert von Ø - 5 angegeben.

Getötete Zellen in %:			
	0 - 5 %	≙	Ø
	5 - 10 %	≙	1
	10 - 20 %	≙	2
	20 - 50 %	≙	3
	50 - 75 %	≙	4
	75 - 100 %	≙	5

Die positive Kontrolle mit Anti-Lymphozytenserum ergibt 100 % getötete Zellen (Stufenwert 5).

Die Leerwertkontrolle mit antikörperfreiem AB-Serum sollte negativ sein. Ist sie schwach positiv, so ist dies bei der Auswertung zu berücksichtigen.

Der Lymphozytotoxizitätstest macht sich also die Eigenschaft der Antikörper zunutze, Komplement zu fixieren und als Ergebnis dieser Fixation eine Zellmembranzerstörung derjenigen Zellen zu verursachen, die das mit dem Antikörper reagierende Antigen tragen; das hinzugefügte Eosin macht dabei nur die Zellzerstörung - d.h. die positive Reaktion - unter dem Mikroskop sichtbar. Abbildung 3 ist von SVEJGAARD u. Mitarb. (120) übernommen und zeigt eine schematische Darstellung der Komplementfixation mit dem Ergebnis der Zellmembranzerstörung.

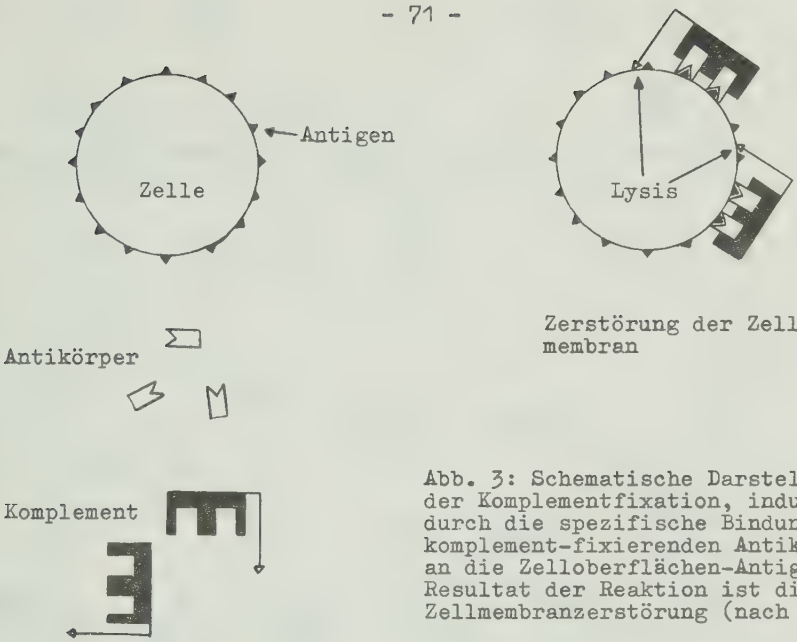


Abb. 3: Schematische Darstellung der Komplementfixation, induziert durch die spezifische Bindung der komplement-fixierenden Antikörper an die Zelloberflächen-Antigene. Resultat der Reaktion ist die Zellmembranzerstörung (nach 120).

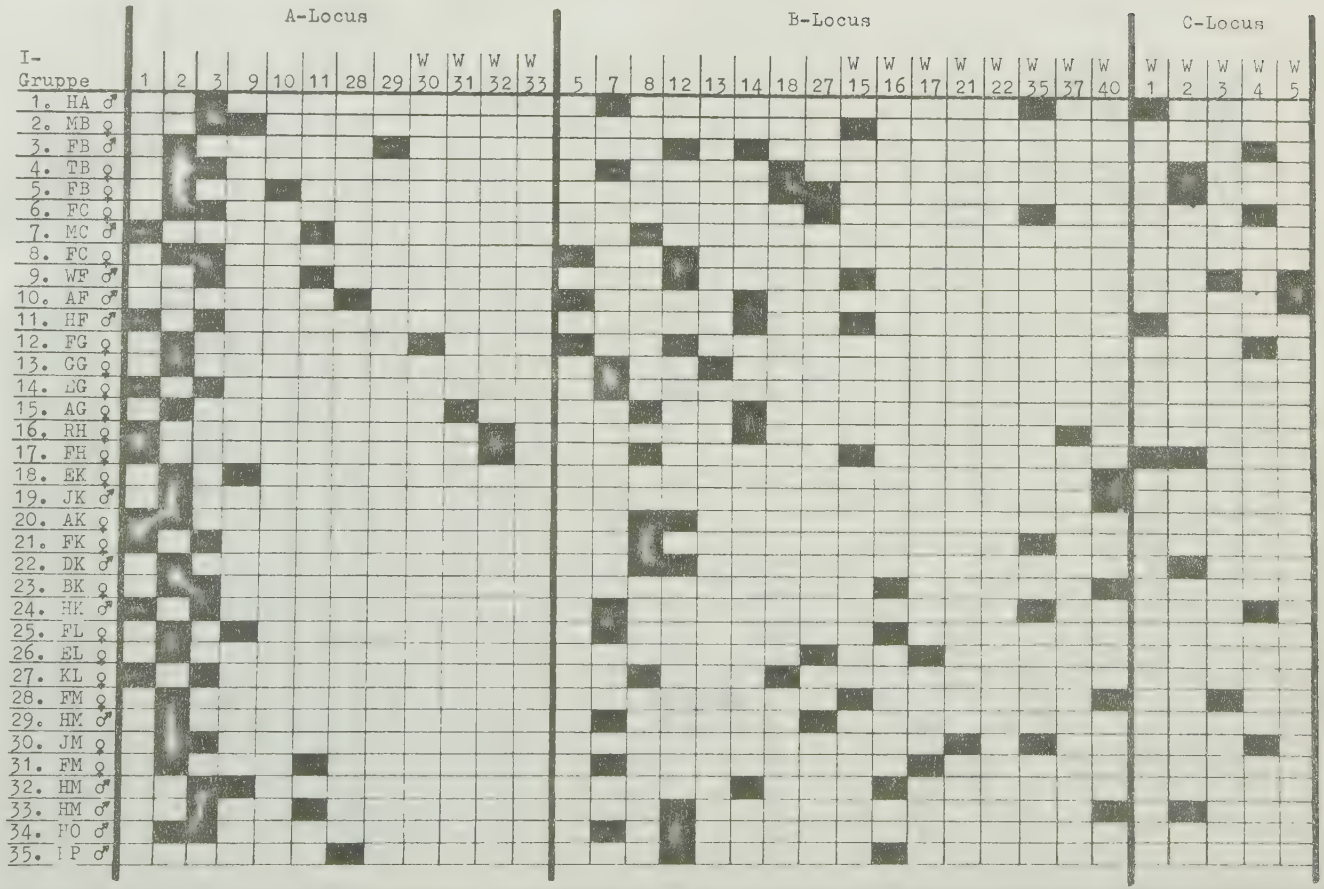
4.2. Ergebnisse

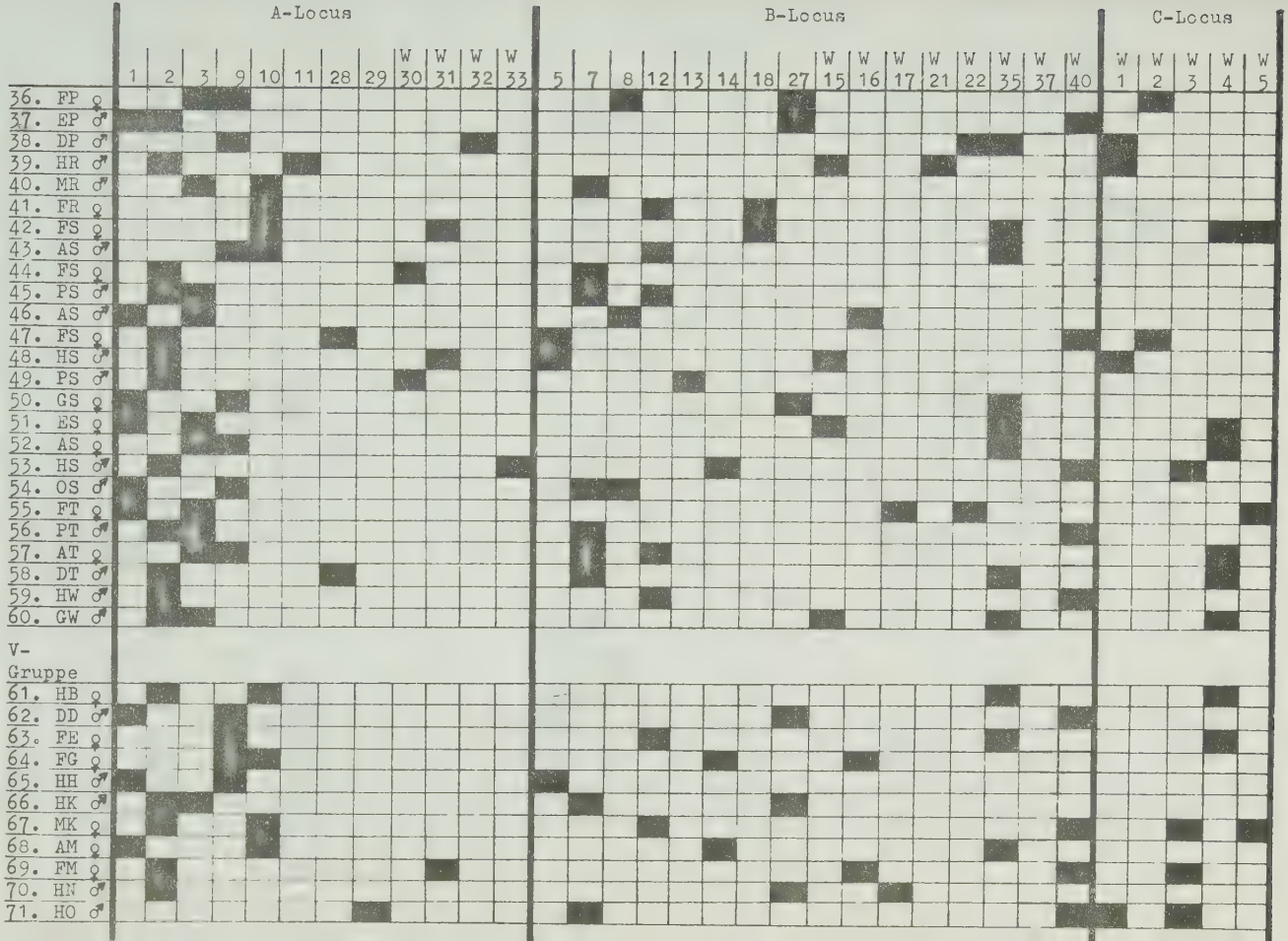
4.2.1. HLA-Phänotypen

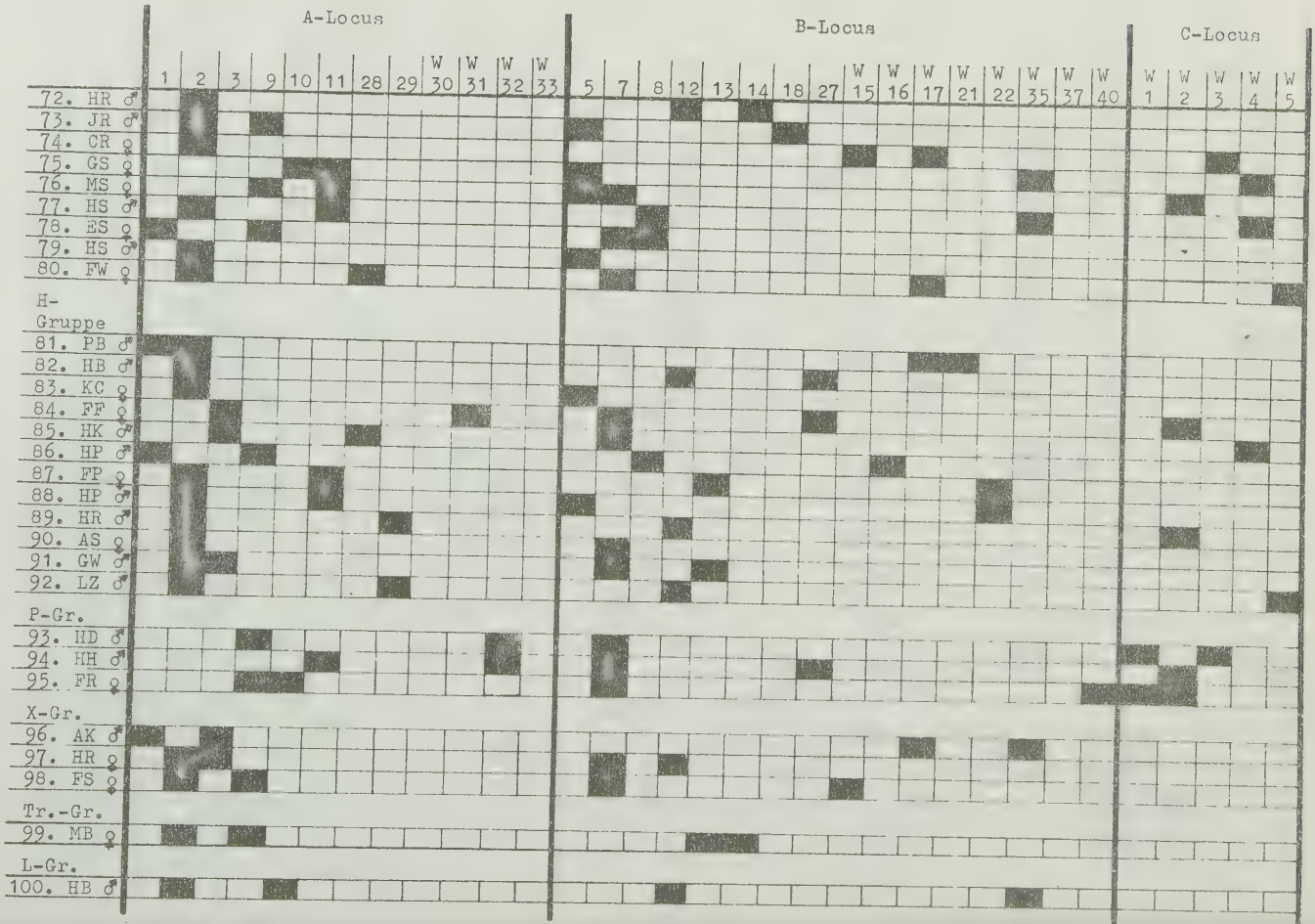
In Abbildung 4 sind die vollständigen HLA-Phänotypen der 100 Parkinsonpatienten wiedergegeben. In durchgehender Numerierung und mit Angabe des Geschlechts sind die Patienten jeder ätiologischen Gruppe alphabetisch geordnet.

Die I-Gruppe (idiopathische Form) enthält 60 Patienten, die V-Gruppe (vaskulär-arteriosklerotische Form) 20 Patienten, die H-Gruppe (hereditäre Form) 12 Patienten, die P-Gruppe (postencephalitische Form) und die X-Gruppe (systematrophische Form) jeweils 3 Patienten und die Tr-Gruppe (traumatische Form) und L-Gruppe (luetische Form) jeweils einen Patienten.

Abb. 4: Die vollständigen HLA-Phänotypen der 100 Parkinsonpatienten




A-Locus
B-Locus
C-Locus
1 2 3 9 10 11 28 29 W 30 W 31 W 32 W 33
5 7 8 12 13 14 18 27 W 15 W 16 W 17 W 21 W 22 W 35 W 37 W 40
W 1 W 2 W 3 W 4 W 5
36. FP ♀
37. EP ♂
38. DP ♂
39. HR ♂
40. MR ♂
41. FR ♀
42. FS ♀
43. AS ♂
44. FS ♀
45. PS ♂
46. AS ♂
47. FS ♀
48. HS ♂
49. PS ♂
50. GS ♀
51. ES ♀
52. AS ♀
53. HS ♂
54. OS ♂
55. FT ♀
56. PT ♂
57. AT ♀
58. DT ♂
59. HW ♂
60. GW ♂
V-Gruppe
61. HB ♀
62. DD ♂
63. FE ♀
64. FG ♀
65. HH ♂
66. HK ♂
67. MK ♀
68. AM ♀
69. FM ♀
70. HN ♂
71. HO ♂


A-Locus
B-Locus
C-Locus
1 2 3 9 10 11 28 29 W 30 W 31 W 32 W 33
5 7 8 12 13 14 18 27 W 15 W 16 W 17 W 21 W 22 W 35 W 37 W 40
W 1 W 2 W 3 W 4 W 5
72. HR ♂
73. JR ♂
74. CR ♀
75. GS ♀
76. MS ♀
77. HS ♂
78. ES ♀
79. HS ♂
80. FW ♀
H-Gruppe
81. PB ♂
82. HB ♂
83. KC ♀
84. FF ♀
85. HK ♂
86. HP ♂
87. FP ♀
88. HP ♂
89. HR ♂
90. AS ♀
91. GW ♂
92. LZ ♂
P-Gr.
93. HD ♂
94. HH ♂
95. FR ♀
X-Gr.
96. AK ♂
97. HR ♀
98. FS ♀
Tr.-Gr.
99. MB ♀
L-Gr.
100. HB ♂

4.2.2. Häufigkeiten der HLA-Antigene

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeiten der HLA-Phänotypen bei den Patienten und einer Kontrollgruppe. Die Häufigkeiten der HLA-Phänotypen bei den 100 Parkinsonpatienten wurden durch einfache Zählung aus Abbildung 4 ermittelt. Die Kontrollgruppe umfaßt 320 Personen aus der westdeutschen Bevölkerung, die weder mit den Patienten noch untereinander verwandt waren und aus den Gutachtenfällen des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität Bonn stammen - vgl. die Arbeit von ROTTHAUWE u. Mitarb. (101).

Leider wurden bei dieser Kontrollgruppe noch nicht die HLA-Antigene des C-Locus analysiert, so daß für diese Antigenspezifitäten keine unmittelbar gültige Kontrollgruppe zur Verfügung steht.

Die Berechnung der Genfrequenzen, d.h. der Frequenz des Gens, welches die Gegenwart einer individuellen Antigen-Spezifität kontrolliert, erfolgte nach MATTIUZ u. Mitarb. (76) mit Hilfe der Formel:

$$p = 1 - \sqrt{1-f} \ ,$$

wobei p die Genfrequenz und f die Frequenz antigenpositiver Individuen darstellt.

Die χ^2-Berechnung erfolgte mittels der von Yates eingeführten Kontinuitätskorrektur für kleine bis mittlere Stichproben nach der Formel (vgl. 103):

$$\chi^2 = \frac{n\,(|ad - bc| - \frac{n}{2})^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \ ,$$

wobei die Werte für n, a, b, c und d jeweils der Vierfeldertafel entnommen wurden.

Abbildung 4 zeigt, daß kein Patient mehr als zwei Antigene des A- bzw. B-Locus besitzt. Allerdings gibt es Patienten, die nur ein einziges analysierbares Antigen der A- oder B-Serie tragen, bei den Patienten Nr. 19 und Nr. 79 konnten sogar insgesamt nur jeweils zwei Antigene bestimmt werden: A2 und BW40 bzw. A2 und B5. Dies kann als Hinweis darauf gelten, daß noch nicht alle Antigenspezifitäten des HLA-Systems serologisch aufdeckbar sind. Daher sind in Tabelle 10 auch die Genfrequenzen der "blanks", der noch unbekannten Gene, berechnet: die Differenz der Summe der übrigen Genfrequenzen eines jeden Locus von eins.

Ergebnis aus Tabelle 10:

Einen statistisch gering signifikanten Frequenzunterschied zwischen Patienten und Kontrollen findet man ausschließlich beim Antigen B14. Die leichten Frequenzunterschiede bei den Antigenen A1, A28, B8, B27 und BW40 sind statistisch nicht signifikant.

Die Berechnung des relativen Risikos, der Stärke der Assoziation, für B14 ergibt:

	HLA-B14		Summe
	anwesend	abwesend	
Patienten	11	89	100
Kontrollen	13	307	320

$\frac{11 \times 307}{89 \times 13} = \frac{3377}{1157}$, d.h. danach würden Personen mit B14 - im Vergleich zu solchen ohne B14 - ein 2,9-fach höheres Risiko haben, am Morbus Parkinson zu erkranken.

Da aber insgesamt nur etwa jeder zehnte Parkinsonpatient B14-positiv ist, bleibt die evtl. Suche nach gefährdeten Personen mit Hilfe dieses Antigens ineffektiv und klinisch bedeutungslos.

Tabelle 10

Häufigkeiten der HLA-Antigene bei 100 Parkinsonpatienten, verglichen mit einer Kontrollstichprobe aus dem westdeutschen Raum, n = 320 (vgl. 101).
ns = nicht signifikant nt = nicht getestet χ^2 mit einem Freiheitsgrad

Antigene	Patienten % u. n	Gen-frequenz	Kontrolle %	n	Gen-frequenz	χ^2	p
A-Locus							
A1	22	0,1168	30,00	96	0,1624	2,83	ns
A2	56	0,3367	59,68	191	0,3523	0,59	ns
A3	32	0,1754	28,75	92	0,1410	0,25	ns
A9	23	0,1225	23,10	74	0,1148	0,03	ns
A10	12	0,0619	10,00	32	0,0504	0,15	ns
A11	11	0,0566	12,18	39	0,0610	0,25	ns
A28	6	0,0305	8,75	28	0,0408	1,19	ns
A29	4	0,0202	5,69	18	0,0234	0,80	ns
AW30	3	0,0151	2,29	7	0,0112	0,01	ns
AW31	5	0,0253	2,47	8	0,0116	0,86	ns
AW32	5	0,0253	4,88	16	0,0243	0,07	ns
AW33	2	0,0101	nt		--	--	--
Blank		0,0036					
B-Locus							
B5	12	0,0619	13,44	43	0,0723	0,29	ns
B7	30	0,1633	26,56	85	0,1428	0,30	ns
B8	13	0,0673	16,56	53	0,0874	1,02	ns
B12	22	0,1168	26,25	84	0,1402	0,97	ns
B13	5	0,0253	7,18	23	0,0375	0,99	ns
B14	11	0,0566	4,06	13	0,0203	5,58	~0,02
B18	6	0,0305	5,36	17	0,0254	<0,01	ns
B27	13	0,0673	6,88	22	0,0352	2,98	ns
BW15	11	0,0566	13,44	43	0,0708	0,65	ns
BW16	8	0,0408	6,25	20	0,0318	0,15	ns
BW17	8	0,0408	10,00	32	0,0504	0,62	ns
BW21	3	0,0151	3,75	12	0,0196	0,44	ns
BW22	4	0,0202	5,62	18	0,0285	0,80	ns
BW35	20	0,1056	21,86	70	0,1172	0,29	ns
BW37	1	0,0050	nt		--	--	--
BW40	15	0,0781	10,56	34	0,0874	1,02	ns
Blank		0,0488					
C-Locus							
CW1	9	0,0461	nt		--	--	--
CW2	12	0,0619	nt		--	--	--
CW3	8	0,0408	nt		--	--	--
CW4	16	0,0835	nt		--	--	--
CW5	7	0,0356	nt		--	--	--

Die Tabellen 11 und 12 schließen an Tabelle 10 an. Tabelle 11 zeigt die Häufigkeiten der HLA-Antigene bei den sieben diagnostizierten ätiologischen Formen in absoluten Zahlen und entsprechenden Prozentwerten. Wegen der geringen Patientenzahlen in der P-, X-, Tr- und L-Gruppe und der damit verbundenen geringen Antigenhäufigkeiten sind hier Prozentwerte nicht mehr sinnvoll.

Ergebnis aus Tabelle 11:

Tabelle 11 zeigt eine relativ gleichmäßige Verteilung der HLA-Antigene auf die ätiologischen Gruppen. Auffällig ist vielleicht in der V-Gruppe die mit 5 % gegenüber 28,75 % der Kontrolle verminderte Häufigkeit von A3. Die H-Gruppe weist für vier Antigene verminderte Häufigkeiten auf: A9 ist vermindert auf 8 % gegenüber 23,10 % der Kontrolle, und A10, BW35 und BW40 zeigen 0 % Häufigkeit gegenüber 10,00 %, 21,86 % und 10,56 % der Kontrolle. Solche Werte sind aber wegen der geringen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen nur mit Zurückhaltung zu interpretieren.

In Tabelle 12 sind die Häufigkeiten der HLA-Antigene getrennt nach dem Geschlecht der Patienten eingetragen.

Ergebnis aus Tabelle 12:

Da die HLA-Antigene keiner geschlechtsgebundenen Vererbung unterliegen, zeigen sich in dieser Tabelle erwartungsgemäß keinerlei Auffälligkeiten.

Tabelle 11

Häufigkeiten der HLA-Antigene bei 100 Parkinsonpatienten:
60 Patienten der I-Gruppe, 20 Patienten der V-Gruppe,
12 Patienten der H-Gruppe, 3 Patienten der P-Gruppe,
3 Patienten der X-Gruppe, 1 Patient der Tr-Gruppe und
1 Patient der L-Gruppe. nt = nicht getestet

Antigene	I-Gr. n	I-Gr. %	V-Gr. n	V-Gr. %	H-Gr. n	H-Gr. %	P-Gr. n	X-Gr. n	Tr-Gr. n	L-Gr. n	Σ n u. %	Kontr. %
A-Locus												
A1	15	25	4	20	2	17	0	1	0	0	22	30,00
A2	32	53	11	55	9	75	0	2	1	1	56	59,68
A3	26	43	1	5	3	25	0	2	0	0	32	28,75
A9	11	18	7	35	1	8	2	1	1	0	23	23,10
A10	5	8	5	25	0	0	1	0	0	1	12	10,00
A11	5	8	3	15	2	17	1	0	0	0	11	12,18
A28	4	7	1	5	1	8	0	0	0	0	6	8,75
A29	1	2	1	5	2	17	0	0	0	0	4	5,69
AW30	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2,29
AW31	3	5	1	5	1	8	0	0	0	0	5	2,47
AW32	3	5	0	0	0	0	2	0	0	0	5	4,88
AW33	1	2	1	5	0	0	0	0	0	0	2	nt
B-Locus												
B5	5	8	5	25	2	17	0	0	0	0	12	13,44
B7	16	27	5	25	4	33	3	2	0	0	30	26,56
B8	10	17	2	10	1	8	0	0	0	0	13	16,56
B12	14	23	3	15	3	25	0	1	0	1	22	26,25
B13	2	3	0	0	2	17	0	0	1	0	5	7,18
B14	7	12	3	15	0	0	0	0	1	0	11	4,06
B18	5	8	1	5	0	0	0	0	0	0	6	5,36
B27	7	12	3	15	2	17	1	0	0	0	13	6,88
BW15	9	15	1	5	0	0	0	1	0	0	11	13,44
BW16	5	8	2	10	1	8	0	0	0	0	8	6,25
BW17	3	5	3	15	1	8	0	1	0	0	8	10,00
BW21	2	3	0	0	1	8	0	0	0	0	3	3,75
BW22	2	3	0	0	2	17	0	0	0	0	4	5,62
BW35	13	23	5	25	0	0	0	1	0	1	20	21,86
BW37	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	nt
BW40	10	17	4	20	0	0	1	0	0	0	15	10,56
C-Locus												
CW1	6	10	1	5	0	0	2	0	0	0	9	nt
CW2	7	12	1	5	2	17	2	0	0	0	12	nt
CW3	3	5	4	20	0	0	1	0	0	0	8	nt
CW4	11	18	4	20	1	8	0	0	0	0	16	nt
CW5	4	7	2	10	1	8	0	0	0	0	7	nt

Tabelle 12

Häufigkeiten der HLA-Antigene bei 50 männlichen und 50 weiblichen Parkinsonpatienten.
nt = nicht getestet

Antigene	männliche Pat. n	%	weibliche Pat. n	%	Σ n u. %	Kontrolle %
A-Locus						
A1	11	22	11	22	22	30,00
A2	28	56	28	56	56	59,68
A3	16	32	16	32	32	28,75
A9	9	18	14	28	23	23,10
A10	3	6	9	18	12	10,00
A11	7	14	4	8	11	12,18
A28	4	8	2	4	6	8,75
A29	4	8	0	0	4	5,69
AW30	1	2	2	4	3	2,29
AW31	1	2	4	8	5	2,47
AW32	3	6	2	4	5	4,88
AW33	2	4	0	0	2	nt
B-Locus						
B5	6	12	6	12	12	13,44
B7	15	30	15	30	30	26,56
B8	6	12	7	14	13	16,56
B12	14	28	8	16	22	26,25
B13	2	4	3	6	5	7,18
B14	6	12	5	10	11	4,06
B18	1	2	5	10	6	5,36
B27	7	14	6	12	13	6,88
BW15	5	10	6	12	11	13,44
BW16	4	8	4	8	8	6,25
BW17	3	6	5	10	8	10,00
BW21	2	4	1	2	3	3,75
BW22	2	4	2	4	4	5,62
BW35	9	18	11	22	20	21,86
BW37	0	0	1	2	1	nt
BW40	8	16	7	14	15	10,56
C-Locus						
CW1	7	14	2	4	9	nt
CW2	4	8	8	16	12	nt
CW3	4	8	4	8	8	nt
CW4	6	12	10	20	16	nt
CW5	3	6	4	8	7	nt

4.2.3. Haplotypfrequenzen und D-Werte

Wie oben (Kapitel 3.2.) bereits gesagt wurde, gilt als Vererbungseinheit der HLA-Antigene der Haplotyp (27), d.h. je ein Gen des ersten und ein Gen des zweiten Locus werden gemeinsam vererbt. Wenn nun Crossing-over zwischen zwei HLA-Loci über Generationen genügend lange unter Ausschluß selektiver Faktoren stattgefunden hätte, dann bestünde ein Kopplungsgleichgewicht und die Frequenz irgendeines Haplotyps wäre gleich dem Produkt der Genfrequenzen der beteiligten Antigene:

$$Hfr_{(erw)} = p_{(i)} \times P_{(j)} \quad ,$$

wobei $Hfr_{(erw)}$ die erwartete Haplotypfrequenz ist und $p_{(i)}$ und $P_{(j)}$ die Genfrequenzen der Antigene i und j sind.

Wenn aber die beobachtete (oder errechnete) Haplotypfrequenz = $Hfr_{(beob)}$ von der erwarteten Haplotypfrequenz abweicht, d.h. wenn Kopplungsungleichgewicht besteht, kann die Situation folgendermaßen formuliert werden:

$$Hfr_{(beob)} = Hfr_{(erw)} + \Delta \quad \text{oder}$$

$$Hfr_{(beob)} = p_{(i)} \times P_{(j)} + \Delta$$

oder nach der Schreibweise von MATTIUZ u. Mitarb. (76):

$$x_{ij} = p_i P_j + D_{ij} \quad ,$$

wobei $p_i P_j$ das Produkt der Genfrequenzen der beteiligten Antigene und D_{ij} das Kopplungsungleichgewicht (gametic association) dieser Antigene ist.

Die D-Werte werden aus der jeweiligen Vierfeldertafel der assoziierten Phänotypen mit Hilfe folgender Formel errechnet:

$$D = \sqrt{\frac{d}{n}} - \sqrt{\frac{(b+d)}{n}\frac{(c+d)}{n}} \quad ;$$

dabei ist a, b, c und d die jeweilige Frequenz der ++, +-, -+ und -- Phänotypen und $n = a + b + c + d$ (vgl. 76).

Die folgende Tabelle 13 zeigt die bei den 100 Parkinsonpatienten errechneten Haplotypfrequenzen und die zugehörigen D-Werte ($\times 10^4$).

Am Beispiel des Haplotyps A1-B8 soll die Rechnung erläutert werden:

Aus Abbildung 4 wurden die jeweiligen Phänotypwerte ermittelt:

a (++) = 9
b (+-) = 13
c (-+) = 4
d (--) = 74
n = 100

$$D = \sqrt{\frac{74}{100}} - \sqrt{\frac{87}{100}\,\frac{78}{100}} = 0{,}86023 - 0{,}82377 = \underline{0{,}03646}$$

Aus Tabelle 10 wurden die Genfrequenzen übernommen:
ihr Produkt 0,1168 x 0,0673 = 0,00786 wurde zum D-Wert addiert:

$$x_{ij} = 0{,}03646 + 0{,}00786 = \underline{0{,}04432}$$

Ergebnis aus Tabelle 13:

Tabelle 13 bestätigt das starke Kopplungsungleichgewicht im HLA-System. Häufig wurden negative D-Werte ermittelt. Die stärkste negative Gameten-Assoziation zeigte Haplotyp A2-BW35. Weitere stark negative Assoziationen wurden für Haplotyp A2-B8, A1-B12, A3-B5 und A1-B7 errechnet.

Die stärkste positive Assoziation fand sich für Haplotyp A1-B8, darauf folgten A3-B7, A2-B12 und A2-BW40.

Die Signifikanzprüfung der D-Werte wurde zwar mit χ^2-Test und Yates-Korrektur durchgeführt (siehe am Fuß der Tabelle), die

Tabelle 13

Haplotypfrequenzen und D-Werte ($x10^4$) von 100 Parkinsonpatienten, berechnet nach MATTIUZ u. Mitarb. (76). Der obere Wert bezeichnet jeweils die Haplotypfrequenz, der untere den zugehörigen D-Wert.

	B5	B7	B8	B12	B13	B14	B18	B27	BW15	BW16	BW17	BW21	BW22	BW35	BW37	BW40	Blank	Genfrequenz
A1	>0	13	443	>0	>0	101	17	87	101	62	121	37	31	224	50	11	46	1168
	-100	-178	365	-250	-64	35	-19	8	35	14	73	20	7	101	44	-80	-	
A2	310	477	>0	618	253	97	75	285	178	20	256	151	50	>0	>0	472	205	3367
	102	-73	-271	224	168	-93	-28	58	-13	-117	118	100	-18	-365	-43	209	-	
A3	>0	598	108	202	7	1	58	108	194	99	36	29	18	359	>0	18	7	1754
	-186	312	-10	-3	-37	-98	5	-10	95	28	-35	2	-17	174	-20	-119	-	
A9	90	275	144	9	22	98	60	83	37	177	>0	>0	29	155	>0	68	67	1225
	15	75	61	-134	-9	28	22	1	-32	127	-110	-40	5	25	-13	-28	-	
A10	13	>0	>0	154	>0	73	143	10	>0	27	>0	>0	>0	277	>0	60	24	619
	-25	-103	-90	82	-33	38	124	-32	-75	2	-54	-20	-26	212	-6	12	-	
A11	129	73	70	41	39	>0	>0	14	76	>0	30	45	95	48	>0	7	>0	566
	94	-19	32	-25	24	-68	-36	-24	44	-49	7	36	84	-12	-6	-37	-	
A28	89	123	>0	17	>0	36	>0	>0	>0	40	40	>0	>0	21	>0	29	6	305
	70	74	-43	-19	-16	19	-19	-43	-36	28	28	-9	-13	-12	-3	6	-	
A29	>0	21	>0	145	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	38	>0	202
	-26	-12	-28	122	-10	-66	-13	-28	-120	-17	-17	-6	-8	-46	-2	22	-	
AW30	44	22	>0	37	48	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	96	151
	35	-3	-21	20	44	-18	-9	-21	-18	-13	-13	-5	-6	-34	-2	-25	-	
AW31	38	11	36	>0	>0	39	45	36	39	42	>0	>0	>0	27	>0	34	>0	253
	22	-31	19	-64	-13	24	37	19	24	32	-21	-8	-10	0	-3	14	-	
AW32	>0	72	36	>0	>0	39	>0	36	39	>0	>0	>0	47	27	50	>0	22	253
	-33	31	19	-64	-13	24	-16	19	24	-21	-21	-8	42	0	49	-42	-	
AW33	>0	>0	>0	44	>0	101	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	46	>0	101
	-13	-36	-14	32	-5	95	-6	-14	-12	-8	-8	-3	-4	-23	-1	38	-	
Blank	48	>0	>0	85	>0	80	>0	70	84	>0	55	>0	>0	>0	6	33		36
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Genfreq.	619	1633	673	1168	253	566	305	673	566	408	408	151	202	1056	50	781	488	

D-Werte, die signifikant von Null differieren (den Vorbehalt dazu vgl. Text):
$p < 0{,}05$: A2-BW37, A3-B5, A9-BW17, A10-B8, A10-B13, A10-BW21, A29-B12, AW32-BW37;
$p < 0{,}025$: A1-B12, A2-B8, A2-BW35, A10-BW15, A10-BW35, A10-BW37;
$p < 0{,}010$: A10-BW17;
$p < 0{,}005$: AW33-B14;
$p < 0{,}0005$: A1-B8.

ermittelten Werte sind aber zum großen Teil wegen der benutzten kleinen Zahleneinheiten unbrauchbar. Für den D-Wert des Haplotyps A3-B7 wurde z.B. ein $p < 0,10$ errechnet, was dem realen D-Wert von 312 nicht entspricht.

In vielen Fällen mit negativen D-Werten wurden auch - wegen des relativ kleinen n - negative Haplotypfrequenzen errechnet, z.B. für A1-B5 ergab $x_{ij} = -27$. Da solche negativen Frequenzen aber keinen Sinn ergeben, wurde in diesen Fällen die Haplotypfrequenz als >0 angenommen.

Die höchste Haplotypfrequenz zeigte sich für A2-B12, gefolgt von A3-B7, A2-B7, A2-BW40, A1-B8, A3-BW35, A2-B5 usw. Die Haplotypfrequenzen der "blanks" wurden durch Addition der Frequenzen einer jeden Zeile und anschließender Subtraktion der Summe von den entsprechenden Genfrequenzen ermittelt. Die D-Werte der "blanks" waren nicht zu berechnen, da ja die entsprechenden Phänotypdaten nicht zur Verfügung stehen.

Vergleicht man die Haplotypfrequenzen und D-Werte der 100 Parkinsonpatienten mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen - denn eigene Kontrollen stehen nicht zur Verfügung -, so findet man weitgehende Übereinstimmung in Bezug auf die häufigsten Haplotypen, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 14

Die zehn häufigsten Haplotypen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit, ermittelt in vier Untersuchungen an verschiedenen gesunden deutschen Bevölkerungsgruppen; dazu im Vergleich die zehn häufigsten Haplotypen bei 100 Parkinsonpatienten aus dem Bonner Raum.

	MENZEL u. RICHTER (78) Berlin, 1972 n = 600	GLEICHMANN (51) Hannover, 1974 n = 386	BERTRAMS u. Mitarb. (18) Essen, 1974 n = 1000	ALBERT (3) München, 1976 n = 3142 (vgl. 4)	Bonn, 1977, 100 Parkinson-Pat.
1.	A1-B8	A1-B8	A1-B8	A1-B8	A2-B12
2.	A2-Blank	A2-B12	A3-B7	A3-B7	A3-B7
3.	A2-B12	A2-BW15	A2-B12	A2-B12	A2-B7
4.	A3-B7	A3-B7	A2-BW15	A2-BW15	A2-BW40
5.	A2-B7	A2-Blank	A2-BW40	A3-BW35	A1-B8
6.	A1-Blank	A2-B7	A3-BW35	A2-B7	A3-BW35
7.	A3-Blank	A2-BW40	A2-B5	A2-Blank	A2-B5
8.	Blank-Blank	A11-BW35	A2-B7 u. A2-B27	A2-BW40	A2-B27
9.	A2-BW40	A3-BW35	Blank-BW40	A2-B5	A10-BW35
10.	A3-BW15 u. BW35	A9-B12	A9-B7	A9-B12 u. A2-B27	A9-B7

Auffällig ist, wie aus Tabelle 14 hervorgeht, das Absinken des sonst konstant führenden Haplotyps A1-B8 auf den fünften Rang der Häufigkeiten im Bonner Patientenkollektiv. Dieser Tatsache wird man aber angesichts des mit 100 Patienten vergleichsweise kleinen Kollektivs keine zu große Bedeutung beimessen dürfen. Wichtiger erscheint die Beobachtung, daß die acht häufigsten Haplotypen dieser Gruppe meistens in mehreren, mindestens aber in einer der vier übrigen Untersuchungen unter den zehn häufigsten Haplotypen auftauchen.

Sehr gut ist vor allem die Übereinstimmung mit den Arbeiten von ALBERT und BERTRAMS u. Mitarb.: in ersterer erscheinen acht,

in letzterer sogar neun der häufigsten Haplotypen des Untersuchungskollektivs unter den ersten zehn, wobei in diesen Arbeiten - abgesehen von A1-B8 - auch die Reihenfolge der Häufigkeiten fast deckungsgleich ist.

Der Vergleich der D-Werte (siehe Tabelle 15) spiegelt ebenfalls gut diese Übereinstimmung wider. Die Untersuchungen von MENZEL u. RICHTER, GLEICHMANN, BERTRAMS u. Mitarb. und ALBERT geben für folgende Haplotypen (nicht immer einheitlich und in gleicher Reihenfolge) die signifikantesten Kopplungsungleichgewichte an; daneben zum Vergleich die in dieser Untersuchung ermittelten größten D-Werte - allerdings ohne Signifikanzprüfung!

Tabelle 15

Haplotypen mit den signifikant von Null abweichenden D-Werten nach MENZEL u. RICHTER (78), GLEICHMANN (51), BERTRAMS u. Mitarb. (18) und ALBERT (3); dazu im Vergleich die ermittelten größten positiven und negativen D-Werte des Untersuchungskollektivs (allerdings ohne Signifikanzprüfung).

	Haplotypen mit signifikant positiven D-Werten		Haplotypen mit signifikant negativen D-Werten	
	bei MENZEL, GLEICHMANN, BERTRAMS, ALBERT	bei 100 Parkinson-patienten	bei MENZEL, GLEICHMANN, BERTRAMS, ALBERT	bei 100 Parkinson-patienten
1.	A1-B8	A1-B8	A2-B8	A2-BW35
2.	A3-B7	A3-B7	A2-BW35	A2-B8
3.	A3-BW35	A2-B12	A3-B12	A1-B12
4.	A11-BW35	A2-BW40	A3-B8	A3-B5
5.	A29-B12			A1-B7
6.	A2-BW15			
7.	A2-B12			

5. Diskussion

5.1. Vergleich mit anderen Untersuchungen

Bisher liegen lediglich Kurzberichte über zwei Untersuchungen aus dem Jahre 1977 vor, die in Israel und Frankreich an 50 bzw. 39 Patienten mit Morbus Parkinson vorgenommen wurden (vgl. Tabelle 8).

DAVIDOWITZ u. Mitarb. (33) typisierten 50 Patienten, die zum größten Teil aus europäischen Ländern nach Israel eingewandert waren, und verglichen das Ergebnis mit 200 gesunden Kontrollen des gleichen ethnischen Ursprungs. Die HLA-Typisierung wurde mit Hilfe des NIH-Lymphozytenmicrotoxicitätstestes durchgeführt. Ergebnis: HLA-A2 fand man bei den Patienten mit 46 % gegenüber 30 % bei den Kontrollen deutlich erhöht, ebenso HLA-A28 mit 20 % gegenüber nur 10 % bei den Kontrollen.

In Frankreich untersuchten EMILE u. Mitarb. (41) 39 Patienten mit idiopathischem Parkinsonismus (einschließlich dreier Fälle mit familiärer Belastung) und 327 Kontrollpersonen. Die Analyse wurde ebenfalls mittels des Lymphocytotoxicitätstests durchgeführt. Ergebnis: Es zeigten sich keine Korrelationen zu den A-Locus-Antigenen, dagegen fand sich ein erhöhtes Vorkommen von HLA-B18 und HLA-BW17, wobei auch die drei hereditären Fälle zu dieser Untergruppe zählten: zwei trugen HLA-BW17 und einer HLA-B18. Nach dieser Untersuchung ließen sich ebenfalls weder Korrelationen zu den klinischen Symptomen (Tremor, Akinese und Rigor), noch zum Erkrankungsalter oder zur L-Dopa-Empfindlichkeit aufweisen.

Hinsichtlich veränderter Häufigkeiten von HLA-Antigenen beim Morbus Parkinson kann die vorliegende Arbeit keines der Ergebnisse dieser Autoren bestätigen. Was die genannten Antigene des A-Locus betrifft, so zeigt Tabelle 10 für die Patienten sogar

eine leicht verminderte Frequenz von HLA-A2 und HLA-A28 gegenüber der Kontrollgruppe. Das gleiche gilt für das Antigen HLA-BW17, das bei den Patienten um 2 % seltener auftritt als in der Kontrollgruppe. Lediglich HLA-B18 zeigt eine um 0,64 % erhöhte Frequenz. Wie aber bereits oben erwähnt, sind diese geringen Frequenzunterschiede statistisch nicht signifikant, d.h. man muß davon ausgehen, daß in dieser Untersuchung die vier genannten HLA-Antigene praktisch keine veränderten Häufigkeiten gegenüber der Kontrolle aufweisen.

In der H-Gruppe (vgl. Tabelle 11) finden sich auch keinerlei Hinweise für ein vermehrtes Auftreten von HLA-B18 und -BW17.

Damit sind die in sich schon gegensätzlichen Ergebnisse von DAVIDOWITZ und EMILE zwar nicht widerlegt - dazu bedarf es größerer Patientenkollektive, die vor allem auch einheitlichere ethnische Gruppen einschließen -, aber sie bleiben nach der vorliegenden Arbeit unbestätigt und sind erneut zur Diskussion gestellt.

5.2. Interpretation der eigenen Ergebnisse

Faßt man das Ergebnis der eigenen Untersuchungen in vier Punkten kurz zusammen, so läßt sich sagen:

1. Einen gering signifikanten Frequenzunterschied bei den HLA-Antigenen des A- oder B-Locus zeigt nur HLA-B14, welches gegenüber der Kontrolle einen Frequenzanstieg von 4,06 auf 11 % aufweist.
2. Bei der Auflistung nach ätiologischen Formen zeigt HLA-A3 in der V-Gruppe einen Frequenzabfall gegenüber der Kontrolle von 28,75 % auf 5 %.
3. Der Haplotyp A1-B8, der sonst konstant die höchste Frequenz aller Haplotypen aufweist, ist im Patientenkollektiv auf den fünften Rang abgefallen.

4. Von diesen drei Auffälligkeiten abgesehen, zeigen die 100 Parkinsonpatienten eine gute bis sehr gute Übereinstimmung mit der gesunden Kontrollgruppe bzw. den anderen Vergleichskollektiven.

Eines folgt aus diesen Beobachtungen unmittelbar: Für die Klinik (etwa Diagnostik und Prognostik) des Morbus Parkinson dürfte die Analyse der HLA-Antigene in dieser Form und nach gegenwärtigem Erkenntnisstand weniger von Bedeutung sein. Wenn HLA-B14 bei Parkinsonpatienten auch nahezu dreimal so häufig auftritt wie bei gesunden Personen, so bleibt es dennoch nur ca. jeder zehnte Patient, der dieses Antigen trägt, - weit entfernt von den Prozentwerten etwa des HLA-B8 bei der Zöliakie, des HLA-B27 beim Morbus Reiter und Morbus Bechterew. Sind wir also einem Spiel erlegen, das CEPPELLINI nennt "the game of chasing statistically significant associations which may have little biological relevance" (zit. in 98), wobei in diesem Fall sogar kaum statistisch signifikante Assoziationen aufgedeckt wurden, ganz abgesehen von deren geringer biologischer Relevanz?!

Wie bereits eingangs erwähnt, wäre dazu ganz allgemein zu sagen, daß die vorliegende Untersuchung schon darum angefertigt werden "mußte", weil aus der HLA-Analyse resultierende - immerhin mögliche - klinisch-diagnostische Hilfen beim Parkinsonismus nicht versäumt werden sollten.

Im folgenden werden zur Deutung des Ergebnisses einige behutsame Bemerkungen formuliert, die dem weitgehend begrenzten und vorläufigen Charakter der Untersuchung angemessen sind.

Zunächst: Signifikante Assoziationen zwischen dem Morbus Parkinson und bestimmten, bis heute bekannten HLA-Antigenen bzw. Haplotypen konnten nicht mit Sicherheit festgestellt werden, so daß die HLA-Analyse gegenwärtig - wie schon gesagt - zur Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose usw. des Parkinsonismus wenig beiträgt. Wenn darüber hinaus von den Ergebnissen

dieser Arbeit näherer Aufschluß über die Ätiopathogenese und Genetik des Parkinsonismus erwartet wurde, so ist aus demselben Grund das Resultat auch in dieser Hinsicht begrenzt. Die HLA-Analyse entspricht weitgehend den gesunden Vergleichspopulationen. Geringfügige Abweichungen können ohne weiteres mit der Tatsache erklärt werden, daß es sich bei 100 Patienten um ein kleines Kollektiv handelt, daß also bei einer Weiterführung der Untersuchung u.U. völlige Deckungsgleichheit mit den Kontrollen erzielt wird. Überlegungen, die dennoch die geringen statistischen Differenzen zwischen Patienten und Kontrollen zur Grundlage gewisser Theorien über Ätiopathogenese und Genetik des Parkinsonismus machen, drohen darum sehr leicht in einen spekulativen Bereich abzugleiten.

Ließe man etwa die - allerdings schwache - Assoziation zu HLA-B14 als solche gelten, so könnte man immerhin feststellen, daß es wiederum ein Antigen des B-Locus ist, welches mit der Krankheit assoziiert zu sein scheint, wie es auch für die meisten anderen bekannten Assoziationen gilt. Eine mögliche Assoziation mit einem D-Locus-Antigen kann nach dieser Untersuchung noch nicht ausgeschlossen werden. Bei der Multiplen Sklerose wurden zunächst auch Assoziationen zu den A- und B-Locus-Antigenen entdeckt, später erst erkannte man die weit stärkere Assoziation zum D-Locus (vgl. Tabelle 8). Könnte im MLC-Test eine signifikante Assoziation des Parkinsonismus zu einem D-Locus-Antigen aufgedeckt werden, so würde nach der genetischen Kopplungstheorie (vgl. Kapitel 3.3.2.) eine Assoziation dieser Krankheit zu den HLA-gekoppelten Krankheitsempfänglichkeitsgenen (oder Ir-Genen), die ja in enger Nachbarschaft zum B- und D-Locus vermutet werden, sehr viel wahrscheinlicher sein. Die B- und D-Locus-Antigene wären dann nach dieser Theorie die "Marker-Gene", die "Hinweisschilder" für eine Immunantwort-Genkonstellation, welche - selbst ohne ätiopathogenetische Bedeutung - die erhöhte Empfänglichkeit für Parkinsonismus anzeigten. Eine solche Assoziation von mit Ir-Genen gekoppelten B- und D-Locus-Antigenen würde dann möglicherweise auch durch

signifikante Kopplungsungleichgewichte (D-Werte) und erhöhte Haplotypfrequenzen zwischen den beteiligten Antigenen hervortreten. Hier bewegt man sich aber - wie gesagt - im spekulativen Bereich, in dem erst weitere Untersuchungen Klärung schaffen können.

Wenn die Histokompatibilitäts-Antigene die immunologischen Vorgänge des Makroorganismus kontrollieren (vgl. etwa 16), so ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht gesichert, daß Parkinsonismus eine immunologische oder autoimmunologische Krankheit ist, jedenfalls sind (noch) keine HLA-Antigene auszumachen, denen mit einiger Wahrscheinlichkeit solche Kontrollfunktionen im Parkinsonismus zuzuschreiben wären. Möglicherweise dominieren bei der Manifestation dieser Krankheit überhaupt ganz andere - vielleicht unbekannte - Ursachen endogener und exogener Art: Hormoneinflüsse, andere genetische Faktoren oder Umwelteinflüsse wie Klima, Ernährung, "Streß" oder unbekannte Infektionen, also ein - wie BERTRAMS (15) es nennt - "polygenetisches polyfaktorielles Krankheitsgeschehen", Faktoren also, die auch bei sonst gesicherten Assoziationen (Morbus Bechterew, Gluten-Enteropathie usw.) als Auslösemechanismen weiter diskutiert werden; denn die Genkonstellation bedeutet lediglich Prädisposition für eine gewisse Krankheit, es bleiben immer Fälle übrig, bei denen es trotz der Genkonstellation nicht - und andere, bei denen es ohne diese Genkonstellation doch zur Manifestation der Krankheit kommt. Vielleicht also stehen bei der Ätiopathogenese des Parkinsonismus statt - oder zusätzlich zu - HLA-Genkonstellationen solch "andere" Faktoren - auch prädisponierend - im Vordergrund.

Die Ergebnisse von DAVIDOWITZ u. Mitarb. (33) und EMILE u. Mitarb. (41) können - wie gesagt - nicht bestätigt werden und im Gegensatz zu DAVIDOWITZ erscheint es unmöglich, auf Grund bestimmter, evidenter Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Morbus Parkinson einen genetischen Faktor für dieses Leiden vorzuschlagen. Darüber hinaus kann ein für den Parkinsonismus

bzw. für seine ätiologischen Subgruppen (insbesondere für die hereditäre Form) definierter Erbmodus, entsprechend etwa der dominanten Vererbung der HLA-Antigene, aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht herausgelesen werden. Wenn die dominante Vererbung im Parkinsonismus nach Familienstudien als die wahrscheinlichere gilt (vgl. Kapitel 2.3.), so ist nicht ausgeschlossen, daß spätere Untersuchungen dafür durch detailliertere Analysen des HLA-Systems experimentell gesicherte Grundlagen liefern; denn Assoziationen des Parkinsonismus mit anderen, vielleicht noch unbekannten Antigenen, die aus dem HLA-Supergen-Bereich kodiert werden, können nicht ausgeschlossen werden; allerdings könnten auch - wie oben gesagt - andere genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Was bleibt also zu tun, oder: was könnte nach dieser Arbeit der Inhalt neuer, weiterführender Untersuchungen sein?

1. Die Arbeit könnte in gleicher Weise fortgesetzt werden, um zu prüfen, ob die Abweichungen von den Kontrollgruppen sich in ihrer Tendenz fortsetzen, ob die Assoziation mit HLA-B14 also beispielsweise bestätigt wird oder ob eine zunehmende Annäherung an die Werte der Kontrollpopulationen beobachtet wird.

2. Damit verbunden oder in einer eigenen Studie wäre die Beziehung des Parkinsonismus zur Gemischten Lymphozytenkultur, also zum D-Locus, zu untersuchen.

3. Familienstudien bei Parkinsonpatienten könnten von außerordentlichem Interesse sein. Möglicherweise richten sie die Aufmerksamkeit auf ganz bestimmte HLA-Antigene und Haplotypen, die in einzelnen Familien über Generationen immer wieder vererbt werden und günstigenfalls sogar regelmäßig mit der Krankheit assoziiert sind. Obwohl in der hereditären Subgruppe dieses Kollektivs keine einzelnen Antigene besonders imponieren, ist ein solch positives Ergebnis bei

einer Familienstudie größeren Umfangs noch keineswegs ausgeschlossen.

Die Neigung bestimmter Menschen, an Morbus Parkinson zu erkranken, und die Beziehung ihrer Krankheit zum HLA-System bleibt also weiterhin eine offene Frage.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die HLA-Antigene von 100 Patienten mit Parkinsonsyndromen der Universitätsnervenklinik Bonn zu analysieren, die Ergebnisse statistisch auszuwerten und ihre Bedeutung für die HLA- und Parkinsonforschung und evtl. für die Klinik des Leidens zu diskutieren.

Nach den einleitenden Bemerkungen wurden im zweiten Kapitel zunächst einige der wichtigsten Entdeckungen und Publikationen in der Geschichte des Morbus Parkinson chronologisch aufgeführt, danach einige epidemiologische Daten zusammengetragen und schließlich die kontroversen genetischen und ätiologischen Probleme des Parkinsonismus referiert, um so schon den Rahmen abzustecken für die ätiologische Zuordnung des eigenen Patientengutes. In einem weiteren Abschnitt wurden dann die klinischen Hauptsymptome des Parkinsonismus (Akinese, Rigor, Tremor) vorgestellt und die Bedeutung weiterer somatischer und insbesondere psychopathologischer Befunde betont, die dem Kliniker insgesamt nach wie vor - zusammen mit der Anamnese - die wichtigsten Kriterien für die ätiologische Zuordnung in die Hand geben. In den folgenden Abschnitten wurden einige wenige Daten zur Pathologie, Biochemie und Pathophysiologie vorgetragen und betont, daß erst im Zusammenwirken der drei Forschungsgebiete, besonders durch das Zusammenwirken von Pathologie und Biochemie, die großen therapeutischen Erfolge der letzten zwanzig Jahre möglich wurden. Die dem Therapeuten heute zur Verfügung stehenden drei großen Stoffgruppen (Anticholinergica, L-Dopa- und Adamantin-Präparate) wurden zum Abschluß dieses Teils kurz besprochen.

Das dritte Kapitel stellte Probleme und Ergebnisse der HLA-Forschung vor. In einem ersten Schritt wurden die fundamentalen Erkenntnisse von DAUSSET und VAN ROOD skizziert, die zur Entdeckung der klassischen HLA- (SD-) Antigene führten, von

denen heute mindestens 40 verschiedene Antigene bekannt sind, die von drei getrennten Loci (A, B und C) des Chromosoms Nr. 6 kodiert werden. Darauf folgte die Auflistung einiger wichtiger Daten über Determinanten, welche in der gleichen Region des Chromosoms Nr. 6 entdeckt wurden und die Individualität des Gewebes mitbestimmen: das MLC-System, die Ir-Gene, die Ia-Antigene sowie die Komponenten des Komplement-Systems und weitere Bestandteile. In Abbildung 2 ließ sich daraus ein vorläufiges Bild des betreffenden Chromosomenbezirks skizzieren, der die Bezeichnung HLA-Super-Gen erhielt. In einem zweiten Abschnitt wurden einige genetische Fragen bezüglich des HLA-Systems diskutiert: der Erbmodus, die Phänotyp- und Genotypfrequenzen sowie das Kopplungsungleichgewicht in der Vererbungseinheit, dem Haplotypen. Im zentralen Abschnitt des dritten Kapitels wurde schließlich über die wichtigsten bis heute bekannten Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten berichtet und aus vorliegenden Arbeiten über Assoziationen zwischen neurologisch-psychiatrischen Krankheiten und bestimmten HLA-Antigenen Tabelle 8 zusammengestellt, aus der die z.T. widersprüchlichen Forschungsergebnisse der letzten Jahre (besonders bei Multipler Sklerose) deutlich wurden.

Anschließend folgte die Darlegung der fünf heute meistdiskutierten Theorien zur Erklärung dieser Assoziationen und die Diskussion einiger Hypothesen, welche die biologische Funktion des HLA-Systems insgesamt zum Gegenstand haben, aber doch keine umfassende und allseits befriedigende Erklärung des komplexen Systems zu liefern in der Lage sind.

Im vierten Kapitel der vorliegenden Arbeit wurden schließlich die eigenen Untersuchungen vorgestellt. Bei der ätiologischen Zuordnung der 100 Parkinsonpatienten wurde die Verfahrensweise von GEHLEN (49) übernommen. Die Patienten litten zu 60 % an einem Parkinson-Syndrom unbekannter Ursache, so daß - in Übereinstimmung mit anderen Publikationen - die Patienten der idiopathischen Form des Parkinsonismus die größte Untergruppe des

Kollektivs ausmachten. Die vier Arbeitsgänge des Lymphocytotoxizitätstestes (NIH) wurden ausführlich beschrieben und eine schematische Darstellung der Komplementfixation mit Zellmembranzerstörung hinzugefügt (Abbildung 3).

Die Ergebnisse der Arbeit ließen sich in sieben Schaubildern übersichtlich zusammenstellen: Abbildung 4 lieferte zunächst durch vollständige Wiedergabe der HLA-Phänotypen jedes einzelnen der 100 Parkinsonpatienten das Grundgerüst für die weitere Analyse der Ergebnisse. Die Häufigkeiten der HLA-Phänotypen wurden durch Zählung aus Abbildung 4, die Genfrequenzen dagegen mit Hilfe der Formel: $p = 1 - \sqrt{1-f}$ ermittelt.

Die Ergebnisse wurden in Tabelle 10 zusammengefaßt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Einen gering signifikanten Frequenzunterschied zeigte allerdings nur HLA-B14. Die Aufgliederung nach ätiologischen Formen lieferte kaum Abweichungen vom Gesamtkollektiv bzw. von der Kontrollgruppe (Tabelle 11). Die Formel $x_{ij} = p_i P_j + D_{ij}$ diente der Berechnung der Haplotypfrequenzen, die in Tabelle 13, zusammen mit den zugehörigen D-Werten, wiedergegeben wurden. Ein Vergleich mit anderen Untersuchungen in der deutschen Bevölkerung hinsichtlich der Frequenz der zehn häufigsten Haplotypen und bezüglich der D-Werte zeigte weitgehende Übereinstimmung (Tabellen 14 und 15).

Das Gesamtergebnis, wie es im fünften Kapitel der Arbeit diskutiert wurde, lieferte also insgesamt keine Überraschungen. Weder konnten die Ergebnisse von DAVIDOWITZ u. Mitarb. (33) aus Israel und diejenigen von EMILE u. Mitarb. (41) aus Frankreich bestätigt werden, noch zeigten sich so signifikante Ergebnisse, daß von ihrer unmittelbaren biologischen oder gar klinischen Relevanz gesprochen werden könnte. Soweit es sich um geringgradige Abweichungen von den Kontrollen handelt, kann eine Bestätigung oder Verwerfung der angedeuteten statistischen Tendenzen dieser Arbeit nur von einer Ausweitung der Untersuchung auf größere Patientenkollektive erwartet werden, wobei am besten auch der MLC-Test in die Untersuchung mit eingeschlossen wird.

Größere Klarheit aber wird vielleicht erst durch Familienstudien zu erhalten sein, welche möglicherweise eine durch Generationen konstante Segregation von HLA-Antigenen und Haplotypen in Assoziation mit der Krankheit aufzudecken in der Lage sind.

Literaturverzeichnis

1. AGNOLI, A., M. CASACCHIA, S. RUGGIERI, F. VOLANTE, N. AGGORNERO: Parkinson's tremor, relief by an antiaminic drug (BG 105). Z. Neurol.202, 154 - 158 (1972)

2. ALBERT, E.: Zur Therapie und Problematik des Parkinson-Syndroms. Nervenarzt 42, 225 - 241 (1971)

3. ALBERT, E.D.: Die klinische Bedeutung der Gewebsantigene (HL-A) des Menschen. Münch. med. Wschr. 118, 619 - 624 (1976)

4. ALBERT, E.D., S. SCHOLZ, J. BERTRAMS, R.W. EWALD, E. WESTPHAL, K.-W. RATSCHKO, W. SPIELMANN, S. SEIDL: Representative HL-A phenotype and haplotype frequencies of the german population. Z. Immun.-Forsch. 148, 367 - 371 (1975)

5. ALLAN, W.: Inheritance of the shaking palsy. Arch. intern. Med. 60, 424 - 436 (1937)

6. ALTER, M., M. HARSHE, E.J. JUNIS: Multiple sclerosis susceptibility and histocompatibility determinants. Neurology 4, 357 (1975)

7. AMBRUS, M., G. PALFFY, M. VARGA-SABJAN: HLA-types and immunological parameters in multiple sclerosis in Hungary. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

8. ANTEL, J.P., B.G.W. ARNASON, T.C. FULLER, J.R. LEHRICH: Histocompatibility typing in amyotrophic lateral sclerosis. Arch. Neurol. 33, 423 - 425 (1976)

9. ARNASON, B.G.W., T.C. FULLER, J.R. LEHRICH, S.H. WRAY: Histocompatibility types and measles antibodies in multiple sclerosis and optic neuritis. J. neurol. Sci. 22, 419 - 428 (1974)

10. ARNASON, B.G.W.: Immunogenetics and neurological diseases. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

11. BARBEAU, A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine year's experience. Canad. med. Ass. J. 101, 791 - 800 (1969)

12. BARBEAU, A., G.F. MURPHY, T.L. SOURKES: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. Science 133, 1706 - 1707 (1961)

13. BEHAN, P.O., J.A. SIMPSON, H. DICK: Immune response genes in myasthenia gravis. Lancet II, 1033 (1973)

14. BERTLER, A.: Occurence and localization of catecholamines in the human brain. Acta physiol. scand. 51, 97 - 107 (1961)

15. BERTRAMS, J.: HLA-Antigene und Krankheitsempfänglichkeit. Dtsch. med. Wschr. 101, 178 - 184 (1976)

16. BERTRAMS, J., E. KUWERT: HL-A antigen frequencies in multiple sclerosis. Europ. Neurol. 7, 74 - 78 (1972)

17. BERTRAMS, J., E. von FISENNE, P.G. HÖHER, E. KUWERT: Lack of association between HL-A antigens and measles antibody in multiple sclerosis. Lancet II, 441 (1973)

18. BERTRAMS, J., O. THRAENHART, W. LUBOLDT, E. KUWERT: Histokompatibilitäts - (HL-A-) Antigene bei 1000 Blutspendern. Ein Beitrag zum Aufbau einer Thrombozyten-, Leukozyten- und Knochenmark-Spenderbank. Z. Immun.-Forsch. 148, 73 - 91 (1974)

19. BERTRAMS, J., E. KUWERT, H. GROSSE-WILDE, B. NETZEL, W. MEMPEL: Disease-susceptibility-genotype for multiple sclerosis: SD-HL-A3-7 - LD-Pi (7a)? Z. Immun.-Forsch. 148, 384 - 387 (1975)

20. BIRKMAYER, W., O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt,bei der Parkinson-Akinese. Wien. klin. Wschr. 73, 787 - 788 (1961)

21. BLOCQ, P., G. MARINESCO: Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral. Rev. neurol. 2, 265 - 268 (1894)

22. BRISSAUD, E.: Leçons sur les maladie nerveuses (Salpétrière 1893-1894). Recueillies et publiées par H. MEIGE. Paris: Masson. 1895

23. BURNET, F.M.: Multiple polymorphism in relation to histocompatibility antigens. Nature, Lond. 245, 359 - 361 (1973)

24. CALNE, D.B.: Parkinsonism-physiology and pharmacology. Brit. med. J. 3, 693 - 697 (1971)

25. CARLSSON, A., M. LINDQVIST, T. MAGNUSSON, B. WALDECK: On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. Science 127, 471 (1958)

26. CAZZULLO, C.L., E. SMERALDI, A. ZIBETTI, R. SCORZA-SMERALDI: Typing HLA perspectives in multiple sclerosis. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

27. CEPPELLINI, R., E.S. CURTONI, P.L. MATTIUZ, V. MIGGIANO, G. SCUDELLER, A. SERRA: Genetics of leukocyte antigens. A family study of segregation and linkage. Histocompatibility Testing 1967, 149 - 185 (Munksgaard, Copenhagen)

28. CHIEWSILP, P., P. CHANARAT, A. VEJJAJIVA: HLA antigens in Thai patients with myasthenia gravis. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th Wordl Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

29. COTZIAS, G.C., P.S. PAPAVASILIOU, R. GELLENE: Modification of parkinsonism-chronic-treatment with L-Dopa. New Engl. J. Med. 280, 337 - 345 (1969)

30. CRITCHLEY, M.: Arteriosclerotic parkinsonism. Brain 52, 23 - 83 (1929)

31. DAUSSET, J.: Iso-leuco-anticorps. Acta haemat. 20, 156 - 166 (1958)

32. DAUSSET, J., L. DEGOS, J. HORS: The association of the HL-A antigens with diseases. Clin. Immunol. Immunopathol. 3, 127 - 149 (1974)

33. DAVIDOWITZ, S., R. ZAMIR, E. KOTT: HLA antigens in Parkinson's disease. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

34. DEGKWITZ, R., C. FROWEIN, F. KULENKAMPF, U. MOHS: Über die Wirkungen des L-Dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B_6. Klin. Wschr. 38, 120 - 123 (1960)

35. DOMENJOZ, R.: Parpanit, ein neues Therapeutikum bei Störungen der extrapyramidalen Motorik. Schweiz. med. Wschr. 76, 1282 - 1286 (1946)

36. DRACHMAN, D.A., W.C. DAVISON, K.K. MITTAL: Histocompatibility (HL-A) factors in familial multiple sclerosis. Arch. Neurol. 33, 406 - 413 (1976)

37. DUVOISIN, R.C., M.D. YAHR, M.D. SCHWEITZER, H.B. MERRITT: Parkinsonism before and since the epidemic of encephalitis lethargica. Arch. Neurol. (Chic.) 9, 232 - 236 (1963)

38. EHRINGER, H., O. HORNYKIEWICZ: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin. Wschr. 38, 1236 - 1239 (1960)

39. EISENLOHR, J.J.: Zur quantitativen Messung von Skelettmuskeltonusveränderungen unter besonderer Berücksichtigung der medikamentösen Behandlung des Rigors. Inaugural-Dissertation, Bonn 1978

40. EISENLOHR, J.J., W. GEHLEN: Blutdruck-, Puls- und Elektrolytveränderungen bei einer Langzeitbehandlung von Parkinsonkranken mit Ro 8-0576 (L-Dopa und Decarboxylasehemmer). Nervenarzt 46, 128 - 135 (1975)

41. EMILE, J., A. POUPLARD, J.L. TRUELLE: Association of HLA-B18 and HLA-BW17 antigens in parkinsonism: A preliminary report. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

42. FELDHUES, A., G.G. BRUNE: Panoramawechsel des Parkinsonismus. Fortschr. Med. 90, 1141 - 1144 (1972)

43. FELTKAMP, T.E.W., P.M. VAN DEN BERG-LOONEN, L.E. NIJENHUIS, C.P. ENGELFRIET, A.L. VAN ROSSUM, J.J. VAN LOGHEM, H.J.G.H. OSTERHUIS: Myasthenia gravis, autoantibodies and HL-A antigens. Brit. med. J. 1, 131 - 133 (1974)

44. FELTKAMP, T.E.W., H.J.G.H. OSTERHUIS, P.M. VAN DEN BERG-LOONEN: Autoantikörper und HL-A Antigene, in: HERLEL, G., H.G. MERTENS, K. RICKER, K. SCHIMRIGK (Hrsg.): Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme, Stuttgart 1977

45. FISCHER, P.-A., E. SCHNEIDER, P. JACOBI: Die Langzeitbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. Symposion vom 10.-11.2.78 in Frankfurt über "Ergebnisse und Probleme der Langzeitbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa".

46. FRIEDRICH, H., O. SAMLAND, J. KRÜGER, W. GROSS, M. HÄCKELL, K. KUNZE, Ch. MUELLER-ECKHARDT: HL-A-Antigene bei Myasthenia gravis. Z. Immun.-Forsch. 148, 394 - 396 (1975)

47. FRITZE, D., Ch. HERRMAN, F. NAEIM, G.S. SMITH, R.L. WALFORD: HL-A antigens in myasthenia gravis. Lancet I, 240 - 242 (1974)

48. FÜNFGELD, E.W.: Psychopathologie und Klinik des Parkinsonismus vor und nach stereotaktischen Operationen. Springer, Berlin-Heidelberg 1967

49. GEHLEN, W.: Das Parkinson-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung psychopathologischer, neurophysiologischer und therapeutischer Aspekte. Habil.-Schrift, Bonn 1975

50. GEHLEN, W., J.J. EISENLOHR: Methoden zur Registrierung und Quantifizierung von Rigor und Spastik. Fortschr. Neurol. Psychiat. 43, 329 - 341 (1975)

51. GLEICHMANN, H.: HL-A phenotype and haplotype frequencies in a german population. Tissue Antigens 4, 157 - 165 (1974)

52. HARTMANN-VON MONAKOW, K.: Das Parkinson-Syndrom. Klinik und Therapie. Karger, Basel 1960

53. HAUPTMANN, A.: Der "Mangel an Antrieb" von innen gesehen. (Das psychische Korrelat der Akinese). Arch. Psychiat. Nervenkr. 66, 615 - 686 (1926)

54. HIRATA, A.A., P.I. TERASAKI: Cross-reactions and human transplantation antigens. Science 168, 1095 - 1096 (1970)

55. HORNYKIEWICZ, O.: Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol. Rev. 18, 925 - 964 (1966)

56. HUDGSON, P.: Histocompatibility antigens in polymyositis. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

57. IVÀNYI, D., P. ZEMEK, P. IVÀNYI: HLA antigens in schizophrenia. Tissue Antigens 8, 217 - 220 (1976)

58. IVÀNYI, P., D. IVÀNYI, P. ZEMEK: HLA-CW4 in paranoid schizophrenia. Tissue Antigens 9, 41 - 44 (1977)

59. JACOB, H.: Wahrnehmungsstörungen und Krankheitserleben. Psychopathologie des Parkinsonismus und verstehende Psychologie Bewegungs- und Wahrnehmungsgestörter. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

60. JELLINGER, K.: Pathomorphologie des Parkinson-Syndroms. akt. neurol. 1, 83 - 98 (1974)

61. JERSILD, C., A. SVEJGAARD, T. FOG, T. AMMITZBØLL: HLA antigens and diseases. I. Multiple sclerosis. Tissue Antigens 3, 243 - 250 (1973)

62. JERSILD, C., T. FOG, G.S. HANSEN: Histocompatibility determinants in multiple sclerosis with special reference to clinical course. Lancet II, 1221 - 1225 (1973)

63. KAESER, H.E., D. FEREL, P. WURMSER: Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. Schweiz. med. Wschr. 100, 805 - 813 (1970)

64. KAPP, W., K.H. LEICKERT: Das Parkinson-Syndrom. Schattauer, Stuttgart 1971

65. KEHRER, F.: Über das erbliche Zittern und die Bedeutung von Langlebigkeit, Kinderreichtum und Zwillingsgeburten in Sippen mit heredodegenerativen Nervenleiden. Dtsch. Z. Nervenheilk. 114, 165 - 208 (1930)

66. KEHRER, F.: Der Ursachenkreis des Parkinsonismus (Erblichkeit, Trauma, Syphilis). Arch. Psychiat. Nervenkr. 91, 187 - 268 (1930)

67. KESSLER, I.I.: Epidemiologie studies of Parkinson's disease. II. A hospital based survey. Amer. J. Epidem. 95, 308 - 318 (1972)

68. KISSMEYER-NIELSEN, F., A. SVEJGAARD, M. HAUGE: Genetics of the human HL-A transplantation system. Nature, Lond. 219, 1116 - 1119 (1968)

69. KOCH, G.: Paralysis agitans (Parkinsonsche Krankheit). Vol V, 1. S. 162 - 170, in: BECKER, P.E. (Hrsg.): Humangenetik. Thieme, Stuttgart 1966-1972

70. KOHNO, Y., T. SASAZUKI, I. IWAMOTO, S. NAITO, Y. KUROIWA: HLA-D specificity and Japanese patients with multiple sclerosis. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

71. KURENT, J.E., J.L. SEVER, P.I. TERASAKI: HL-A W29 and subacute sclerosing panencephalitis. Lancet I, 927 - 928 (1975)

72. KURENT, J.E., P.I. TERASAKI, J.L. SEVER: The association of subacute sclerosing panencephalitis with HL-A histocompatibility antigen W29. Neurology 4, 357 - 358 (1975)

73. LEROUX, P.D.: Contribution a l'étude des causes de la paralysie agitante. Thèse méd. Paris (1880)

74. LEWY, F.H.: Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch. Z. Nervenheilk. 50, 50 - 55 (1913)

75. LOTFI, J., I. DERAKHSHAN, G. HASSIRI, B. NIKBIN: Histocompatibility antigens in multiple sclerosis (MS) in Iran. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

76. MATTIUZ, P.L., D. IHDE, A. PIAZZA, R. CEPPELLINI, W.F. BODMER: New approaches to the population genetic and segregation analysis of the HL-A system. Histocompatibility testing 1970, 193 - 205. Munksgaard, Copenhagen

77. MC DEVITT, H.O., W.F. BODMER: HL-A, immune-response genes, and disease. Lancet I, 1269 - 1275 (1974)

78. MENZEL, G.R., K.V. RICHTER: The distribution of the HL-A antigens and genes in a german population. Tissue Antigens 2, 287 - 292 (1972)

79. MJÖNES, H.: Paralysis agitans: a clinical and genetic study. Acta Psychiat. Scand., suppl. 54, 1 - 195 (1949)

80. MJÖNES, H.: Hereditary extrapyramidal disease. Acta neurol. scand., suppl. 4, 39, 108 - 118 (1963)

81. MÖLLER, E., L. HAMMARSTRÖM, E. SMITH, G. MATELL: HL-A8 and LD-8a in patients with maysthenia gravis. Tissue Antigens 7, 39 - 44 (1976)

82. MORRIS, P.J., M.C. PIETSCH: A possible association between paralytic poliomyelitis and multiple sclerosis. Lancet II, 847 - 848 (1973)

83. MÜLLER-FAHLBUSCH, H.: Klinische und katamnestische Untersuchungen zum Parkinsonismus unter besonderer Berücksichtigung der Psychopathologie. Thieme, Stuttgart 1972

84. MUMENTHALER, M.: Neurologie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1973

85. NANDY, S.: The histocompatibility-2 locus and susceptibility to Bittner virus borne by red blood cells in mice. Proc. natn. Acad. Sci. USA 58, 485 - 492 (1967)

86. NEGRO, F.: Le phénomène de la roue dentée. Encéphale 23, 203 - 224 (1928)

87. OKIMOTO, K., T. JUNJI, H. TOYAMA, H. BEPPU, M. UONO, A. OKA, T. YOSHITAKE, K. KOSAKA: Histocompatibility antigens in myasthenia gravis (MG). Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

88. OLSSON, J.E., E. MÖLLER, H. LINK: HLA haplotypes in families with high frequency of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 33, 808 - 812 (1976)

89. OPELZ, G., P. TERASAKI, L. MYERS, G. ELLISON, G. EBERS, J. ZABRISKIE, H. WEINER, H. KEMPE, W. SIBLEY: The association of HLA antigens A3, B7 and DW2 with 330 multiple sclerosis patients in the United States. Tissue Antigens 9, 54 - 58 (1977)

90. OPPOLZER, R.: Fall von Paralysis agitans. Wien. med. Wschr. 2, 249 - 265 (1861)

91. OSTERMAN, P.O., L. HAMMARSTRÖM, B. LINDBLOM, G. MATELL, E. MÖLLER, E. SMITH, J. SÄFWENBERG: HLA-D specificities in male myasthenia gravis patients. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

92. PARKINSON, J.: An essay on the shaking palsy. Neely & Jones Sherwood, London 1817

93. PATRICK, H.T., D.M. LEVY: Parkinson's disease: A clinical study of 146 cases. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 7, 711 - 720 (1922)

94. PATY, D.W., J. FURESZ, C.G. RAND, C. STILLER: Measles antibodies as related to HL-A types in multiple sclerosis. Neurology 4, 357 (1975)

95. PATY, D.W., H.K. COUSIN, C.R. STILLER, D.W. BOUCHER, J. FURESZ, K.G. WARREN, J.B. DOSSETOR: HLA-A, -B and -D typing in multiple sclerosis and relationship of HLA to immune responsiveness. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

96. PIETSCH, M.C., P.J. MORRIS: An association of HL-A3 and HL-A7 with paralytic poliomyelitis. Tissue Antigens 4, 50 - 55 (1974)

97. POSER, C.M., I. HURTLEY, I.D. POLAND: Paraencephalitic parkinsonism. Report of an acute case due to coxsackie virus type B_2, and reexamination of the etiologie concepts of postencephalitic parkinsonism. Acta neurol. scand. 45, 199 - 215 (1969)

98. RITZMANN, S.E.: HLA patterns and disease associations. JAMA 236, 2305 - 2309 (1976)

99. ROOD, J.J.VAN: Leucocyte grouping. A method and its application. Pasmans, Haag 1962

100. ROOD, J.J.VAN: Immunologische HLA-Typisierung. Ein Werkzeug zur Erfassung von Transplantationspartnern und Krankheitsdispositionen. Klin. Wschr. 55, 1209 - 1215 (1977)

101. ROTTHAUWE, H.W., Ch. RITTNER, V. WAIYAWUTH, M. BECKER, I. TÄUBERECHT: HL-A-Histokompatibilitätsantigene bei Kindern mit Coeliakie. Dtsch. med. Wschr. 101, 849 - 854 (1976)

102. RYDER, L.P., L.S. NIELSEN, A. SVEJGAARD: Associations between HL-A histocompatibility antigens and non-malignant diseases. Humangenetik 25, 251 - 264 (1974)

103. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. 2. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg 1969

104. SÄFWENBERG, J., J.B. LINDBLOM, P.-O. OSTERMAN: HL-A frequencies in patients with myasthenia gravis. Tissue Antigens 3, 465 - 469 (1973)

105. SASAZUKI, T., Y. KOHNO, I. IWAMOTO, K. OKIMOTO, K. KOSAKA: An association between HLA-D specificity and myasthenia gravis in the Japanese population. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

106. SCARPALEZOS, S.: Sur la notion d'hérédité similaire dans la maladie de Parkinson. Données statistiques sur 626 cas d'états parkinsoniens. Rev. neurol. 80, 184 - 203 (1948)

107. SCHATTENKIRCHNER, M., W. SCHÜRER, K. DIEM, S. SCHOLZ, E.D. ALBERT: Die Bedeutung der Histkompatibilitäts-Antigene (HLA-Antigene) für die Rheumatologie. akt. rheumatol. 1, 23 - 34 (1976)

108. SCHWAB, R.S., S.C. ENGLAND jr., D.C. POSKANZER, R.R. YOUNG: Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. JAMA 208, 1168 - 1170 (1969)

109. SCOTT, T.R., M.G. NETSKY: The pathology of Parkinson's syndrome: a critical review. Int. J. Neurol. 2, 51 - 60 (1961)

110. SELL, S.: Immunologie, Immunpathologie und Immunität. Chemie, Weinheim 1977

111. SHULMAN, N.R., R.H. ASTER, H.A. PEARSON, H.C. MILLER: Immunoreactions involving platelets. VI. Reactions of maternal isoantibodies responsible for neonatal purpura. Differentiation of a second platelet antigen system. J. clin. Invest. 41, 1059 - 1069 (1962)

112. SHULMAN, N.R., V.J. MARDER, M.C. HILLER, E.M. COLLIER: Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic, and clinical studies. Prog. Haemat. 4, 222 - 304 (1964)

113. SIEGFRIED, J.: Die Parkinsonsche Krankheit und ihre Behandlung. Springer, Wien 1968

114. SIEGFRIED, J. (Hrsg.): Parkinson's disease. Vol. 1.2, Huber, Bern 1972

115. SIGWALD, J., D. BOVET, G. DUMONT: Le traitment de la maladie de Parkinson par le chlorhydrate de diéthylaminoéthyl-N-thiodiphénylalanine (2987 R. P.). Premiers resultats. Rev. neurol. 78, 581 - 584 (1946)

116. SMERALDI, E., L. BELLODI, R. SCORZA-SMERALDI, G. FABIO, E. SACCHETTI: HLA-SD antigens and schizophrenia: Statistical and genetical considerations. Tissue Antigens 8, 191 - 196 (1976)

117. SMERALDI, E., R. SCORZA-SMERALDI, C.L. CAZZULLO, A. GUARESCHI-CAZZULLO, R. CANGER: A genetic approach to the Lennox-Gastaut syndrome by the "major histocompatibility complex" (MHC), in: JANZ, D. (Hrsg.): Epileptology. Thieme, Stuttgart 1976

118. SMERALDI, E., O.J. RAFAELSEN: Vorträge auf dem Internationalen Symposium "Perspektiven der Psychopharmakotherapie", Florenz, 6.-8. April 1977

119. SPIEGEL, E.A., H.T. WYCIS, M. MARKS, A.J. LEE: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 106, 349 - 350 (1947)

120. SVEJGAARD, A., M. HAUGE, C. JERSILD, P. PLATZ, L.P. RYDER, L. STAUB NIELSEN, M. THOMSEN: The HLA system. An introductory survey. Karger, Basel 1975

121. TERASAKI, P.I., J.D. MC CLELLAND: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature, Lond. 204, 998 - 1000 (1964)

122. TEUBER, J., K.-F. DRUSCHKY, H.W. BAENKLER, D. FEIST: HLA-frequencies in Wilson's disease. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

123. TRETIAKOFF, C.: Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sommering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thèse méd. Paris, No. 293, 1919

124. VÖLLER, G.W.: Aktuelle Parkinsontherapie. akt. neurol. 1, 99 - 113 (1974)

125. VÖLLER, G.W.: Parkinson-Fibel. Ein Ratgeber für den Alltag des Parkinsonkranken. 3. Aufl. Fischer, Wolfenbüttel 1975

126. VOGEL, F., W. HELMBOLD: Blutgruppen-Populationsgenetik und Statistik. Vol I, 4. S. 129 - 571, in: BECKER, P.E. (Hrsg.): Humangenetik. Thieme, Stuttgart 1966 - 1972

127. VRIES, R.R.P.DE, R.F.M. LAI, A. FAT, L.E. NIJENHUIS: HLA-linked genetic control of lost response to mycobacterium leprae. Lancet II, 1330 (1976)

128. WARTENBERG, R.: Head-dropping test. Brit. med. J. 1, 687 - 689 (1952)

129. WINCHESTER, R.J., G. EBERS, S.M. FU, L. ESPINOSA, J. ZABRISKIE, H.G. KUNKEL: B-cell alloantigen Ag 7a in multiple sclerosis. Lancet II, 814 (1975)

130. ZAMIR, R., E. KOTT, A. KURITZKY: HL-A in amyotrophic lateral sclerosis. Excerpta Medica. International Congress Series 1977, No. 427. Abstracts: 11th World Congress of Neurology. Amsterdam, 11.-16. Sept. 1977

Lebenslauf

Am 10. Januar 1949 wurde ich als viertes Kind des Landwirts Heinrich Valder und seiner Ehefrau Klara, geborene Lüttgen, in Thorr (Bergheim/Erft) geboren.

Von 1955 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Thorr, bis 1966 die Realschule des Amtes Kerpen und anschließend das Gymnasium in Aufbauform für Realschulabsolventen des Staatlichen-Quirinus-Gymnasiums in Neuß, wo ich am 12. Juni 1968 das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1968 wurde ich an der Universität Bonn immatrikuliert und begann mit dem Studium der katholischen Theologie. Im Sommer 1970 bestand ich das Philosophicum und wechselte für zwei Semester an die Universität München. Im Juli 1975 wurde mir von der katholisch-theologischen Fakultät der Universität Bonn der Grad des Diplom-Theologen verliehen.

Zum Sommersemester 1972 erhielt ich die Zulassung für das Studium der Medizin an der Universität Bonn. Hier bestand ich im März 1973 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1974 die ärztliche Vorprüfung. Im August 1975 legte ich den ersten und im August 1977 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Gegenwärtig bereite ich mich auf den letzten Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach Abschluß des Praktischen Jahres vor.